

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАРСЕГЯН ВАГАН АРМЕНОВИЧ

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ЖЕНЩИН**

3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Косова Инга Владимировна

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Роль бактериальных инфекций нижних мочевых путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин	12
1.2. Роль вирусных инфекций нижних мочевых путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин	18
1.3. Роль оксидативного стресса в развитии нарушений мочеиспускания у женщин.....	28
1.4. Роль синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита в развитии нарушений мочеиспускания у женщин	30
1.5. Роль генитоуринарного менопаузального синдрома в развитии нарушений мочеиспускания у женщин	35
1.6. Роль эндометриоза в развитии нарушений мочеиспускания у женщин	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	57
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
4.1. Лабораторные методы исследования	67
4.2. Инструментальные методы исследования	84
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лечение женщин с расстройствами мочеиспускания является сложной мультидисциплинарной проблемой, что в большинстве случаев обусловлено трудностями диагностики причин их развития. Известно, что инфекции мочевых путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, парауретральные образования и различные виды недержания мочи способны вызывать те или иные нарушения мочеиспускания [1]. В клинической практике учащенное и болезненное мочеиспускание в основном ассоциируется с бактериальными ИНМП, однако имеется множество заболеваний, протекающих под «маской» цистита. Установить причину развития этих нарушений можно лишь после проведения интенсивного обследования, а в некоторых случаях – после привлечения смежных специалистов. Только такой подход позволяет избежать бесконтрольного и неоправданного приема антимикробных препаратов, развития антибиотикорезистентности, перехода инфекционного процесса в хроническую форму, нарушения нормального биоценоза кишечника и влагалища [2].

Вместе со старением населения в мире все чаще регистрируются симптомы нарушенного мочеиспускания у женщин. По данным популяционного исследования EPIC, 66,6% женщин старше 40 лет отмечают хотя бы один из симптомов нарушенного мочеиспускания [3]. Данные нарушения могут вызывать серьезные социальные и эмоциональные проблемы у женщин. Несмотря на это женщины зачастую вообще не обращаются за медицинской помощью, даже при наличии выраженных симптомов, что, в свою очередь, может приводить к значительному снижению производительности труда и большим экономическим потерям. Причины данного явления включают в себя низкий уровень осведомленности врачей о факторах, провоцирующих появление данных

симптомов; непонимание физиологических процессов, лежащих в основе естественного старения женщин, и отсутствие персонифицированного подхода к диагностике и лечению женщин с нарушенным мочеиспусканием.

Степень разработанности темы диссертационной работы

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено изучению особенностей диагностики и лечения бактериальных инфекций мочевых путей, синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита, бактериального вагиноза, эндометриоза. Однако далеко не всегда нарушения мочеиспускания у женщин укладываются в каждую из вышеперечисленных нозологий. В последние годы начался активный процесс изучения роли вирусных инфекций урогенитального тракта [4-8] и дисбиоза влагалища [9;10;11] в развитии расстройств мочеиспускания у женщин, который пока не нашел отражения в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2023 года. Нарушения мочеиспускания у женщин с опоясывающим герпесом и папилломавирусной инфекцией до сих пор изучены недостаточно, публикации ограничиваются описанием единичных клинических случаев [12;13;14]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов отмечено наличие положительного эффекта от использования местной эстрогензаместительной терапии у женщин в менопаузе для профилактики развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Однако в клинической практике до сих пор этому вопросу уделяется недостаточное внимание [15].

Современный тренд связан с изучением экспрессии PD-L1 в тканях различных органов не только при злокачественных, но и при хронических воспалительных заболеваниях. На сегодняшний день только одна зарубежная статья посвящена изучению уровней экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря

при СБМП/ИЦ [16]. Исследование патофизиологических процессов, лежащих в основе развития небактериальных хронических заболеваний, может помочь в разработке более эффективных методов и средств их лечения.

Таким образом, взаимосвязь и сочетание множества этиологических факторов развития нарушений мочеиспускания у женщин обуславливают необходимость персонифицированного подхода к диагностике и лечению данной группы пациентов.

Цель исследования

Улучшить качество диагностики и лечения женщин с нарушениями мочеиспускания.

Задачи исследования

1. Определить основные этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин;
2. Оценить роль дисбиоза урогенитального тракта в развитии нарушений мочеиспускания у женщин;
3. Оценить роль вирусных инфекций урогенитального тракта в развитии нарушений мочеиспускания у женщин;
4. Оценить и сравнить уровни экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите и СБМП/ИЦ;
5. Разработать алгоритмы дифференцированного подхода к диагностике и лечению женщин с нарушениями мочеиспускания.

Научная новизна

1. Определены основные этиологические факторы заболеваний нижних мочевых путей, протекающих под «маской» цистита;
2. Впервые определены уровни IgG к ВПГ 1 и 2 типов, IgG к вирусу Варицелла-Зостер, IgG к VCA ВЭБ, IgG к EBNA ВЭБ, IgG к ЦМВ у женщин с нарушениями мочеиспускания;
3. Впервые описан клинический случай развития нарушений мочеиспускания у женщины с zoster sine herpette;
4. Впервые выполнена оценка экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ;
5. Разработаны алгоритмы диагностики и лечения женщин с нарушениями мочеиспускания.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования выявлены основные этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин. Доказана роль вирусных инфекций урогенитального тракта, дисбиоза влагалища и генитоуринарного менопаузального синдрома в развитии данных расстройств. Расширено понимание роли вируса Варицелла-Зостер в развитии нарушений мочеиспускания у женщин, а также доказана возможность развития этих расстройств у женщин с опоясывающим герпесом без кожных проявлений (zoster sine herpette). Это открытие открывает новые возможности для исследования причин развития стойких нарушений мочеиспускания у пациентов со стерильным посевом мочи. Этиологические факторы не ограничиваются только урологическими патологиями, свою роль играют гинекологические и неврологические заболевания.

Изучение экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ позволяет сделать вывод об ассоциации уровня экспрессии PD-L1 с воспалительной инфильтрацией в тканях мочевого пузыря и с хроническими вирусными инфекциями урогенитального тракта. Дальнейшие исследования в этой области помогут разобраться в патофизиологических механизмах развития персистирующих расстройств мочеиспускания, что, в свою очередь, будет способствовать усовершенствованию их лечения.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о комплексности и взаимосвязанности причин развития нарушений мочеиспускания у женщин. Учитывая повсеместный рост устойчивости к антимикробным препаратам во всем мире, персонифицированный подход к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин приобретает особое значение.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе диссертационного исследования, выполненного на кафедре урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, проведено комплексное обследование и лечение 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. Комплексное обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросника ACSS и дневника мочеиспускания, гинекологический осмотр пациентов, выполнение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе серологических исследований крови и иммуногистохимических исследований биоптатов мочевого пузыря. Проведение научного исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 16 ноября 2021 года (протокол №15). Каждый участник после предварительного изучения протокола клинического исследования подписал

согласие на обработку персональных данных и информированное согласие для участия в диссертационном исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. Дисбиоз урогенитального тракта способствует развитию рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей и отягощает течение заболевания. У женщин в пери- и постменопаузальном периодах дисбиоз урогенитального тракта встречается значительно чаще, чем у женщин в репродуктивном периоде, что отражается на тяжести течения заболевания.

2. Вирусные инфекции урогенитального тракта являются распространенным этиологическим фактором развития нарушений мочеиспускания у женщин, для коррекции которого необходимо проводить противовирусную терапию. Доказано, что папилломавирусная инфекция и опоясывающий герпес (в том числе и *zoster sine herpette*) играют роль в развитии различных расстройств мочеиспускания у женщин.

3. При небактериальном хроническом цистите наблюдается активация ингибирующего иммунного пути PD-1/PD-L1. Доказана ассоциация данного процесса со степенью выраженности воспалительной инфильтрации в тканях мочевого пузыря и наличием хронических вирусных инфекций урогенитального тракта. Ингибирование и апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов при небактериальном хроническом цистите приводят к развитию вторичной иммуносупрессии. При СБМП/ИЦ достоверного увеличения экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря не наблюдается.

4. Персонализированный подход к лечению нарушений мочеиспускания у женщин заключается в определении этиологических факторов развития данных нарушений с последующей этапной их коррекцией. К используемым методам лечения расстройств мочеиспускания относится не

только медикаментозная терапия (антибактериальная, противовирусная, местная эстрогензаместительная и др.), но и хирургическое лечение.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Выводы диссертационного исследования базируются на результатах комплексного обследования и лечения 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. В диагностике данной группы пациентов использовался ряд лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе иммуноферментный анализ крови и иммуногистохимическое исследование биоптатов мочевого пузыря. Персонализированный подход к лечению пациентов с нарушениями мочеиспускания заключался в подборе этиотропной терапии согласно выявленным этиологическим факторам. Первичные данные репрезентативны и достоверны. При оформлении результатов исследования использовались методы математической статистики, результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя

Соискатель самостоятельно провел диагностику и лечение пациентов с нарушениями мочеиспускания. Автором данной диссертационной работы разработаны концепция и дизайн исследования, определены цели и задачи исследования, выполнен сбор и анализ данных, выполнен обзор зарубежных и отечественных данных по теме исследования, осуществлена статистическая обработка полученных данных и сформулированы выводы научного исследования.

Апробация и внедрение результатов диссертационной работы в практику

Материалы научного исследования доложены на III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021), XVI Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» (г. Москва, 2022), XIV Съезде и XXII Конгрессе Российского общества урологов (г. Москва, 2022), I Всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» (г. Москва, 2022) и XXXVIII Конгрессе Европейской ассоциации урологов (г. Милан, Италия, 2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику урологических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», а также в программу цикла повышения квалификации врачей «Урология», разработанную на кафедре урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Этапы исследования

1. Анализ возраста пациентов, жалоб, анамнеза и длительности заболевания, предшествующих вирусных и гинекологических заболеваний, суммы баллов по различным разделам шкалы ACSS, данных дневников мочеиспускания, результатов гинекологического осмотра;

2. Анализ лабораторных исследований, в том числе исследование микробиоценоза влагалища и иммуноферментного анализа с определением уровней IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов; IgM и IgG к вирусу

Варицелла-Зостер; IgM к VCA вируса Эпштейна-Барр; IgG к EA, VCA, EBNA вируса Эпштейна-Барр; IgM и IgG к цитомегаловирусу;

3. Выполнение когорте пациентов диагностической цистоскопии и гистологического исследования биоптатов мочевого пузыря, анализ полученных данных;

4. Выполнение иммуногистохимического исследования биоптатов мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ для определения уровня экспрессии PD-L1, анализ полученных данных;

5. Подбор терапии и анализ эффективности лечения женщин с нарушениями мочеиспускания путем оценки данных опросника ACSS после проведенного лечения;

6. Статистическая обработка данных и формулирование выводов.

Публикации по результатам проведенного исследования

В рамках диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 статьи в зарубежных научных журналах и 3 статьи в изданиях из списка научных журналов ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническая характеристика обследованных пациентов, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение женщин с нарушениями мочеиспускания, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий в себя 178 источников, из них 135 зарубежных и 43 отечественных.

Научная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и иллюстрирована 20 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Причины нарушенного мочеиспускания у женщин можно разделить на две большие группы: инфекционно-воспалительные и неинфекционные [1]. К инфекционно-воспалительным причинам относят пиелонефриты, бактериальные и вирусные циститы, уретриты, вагиниты, цервициты, сальпингоофориты и бактериальный вагиноз. К неинфекционным причинам относят синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, лейкоплакию мочевого пузыря, лучевой цистит, синдром уретральной боли, парауретральные образования, эндометриоз мочевыводящих путей, папилломатоз уретры и влагалища, вульвовагинальную атрофию/генитоуринарный менопаузальный синдром, варикозное расширение вен малого таза, специфические анатомические аномалии, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, психогенные расстройства [1;17;18].

Наиболее частой причиной нарушенного мочеиспускания у женщин являются воспалительные заболевания мочевого пузыря, на них приходится около 40% всех случаев [18]. К воспалительным заболеваниям мочевого пузыря относятся бактериальные, вирусные, лучевые циститы, лейкоплакия мочевого пузыря и синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит.

1.1. Роль бактериальных инфекций нижних мочевых путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин

По данным популяционного исследования «ДАРМИС-2018», этиологическая структура бактериальных инфекций мочевых путей в разных субпопуляциях (осложненные и неосложненные инфекции у взрослых, детей и беременных) идентична. Доля *Escherichia coli* составляет 67,2–79,7% в зависимости от рассматриваемой популяции, *Klebsiella pneumoniae* – 7,8–12,7%, *Enterococcus*

faecalis – 5,0–6,3%, *Proteus mirabilis* – 1,6–4,6% [19]. Факторами развития острого неосложненного цистита являются половой акт, появление нового полового партнера, наличие в анамнезе матери инфекций мочевых путей, эпизод инфекции мочевых путей в детстве, использование в качестве контрацептива спермицидов, вирусные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем (рекомендации EAU, 2023) [20]. Диагноз острого цистита выставляется на основании отсутствия выделений из влагалища и наличия двух и более клинических симптомов из перечисленных: частое мочеиспускание, urgentные позывы, боли над лоном [21]. Для оценки симптомов и эффективности лечения, а также в диагностике острого неосложненного цистита используется шкала симптомов острого цистита (ACSS) [22].

Так как основными патогенами, вызывающими инфекции мочевых путей, являются представители порядка *Enterobacterales*, то и эмпирическое лечение должно воздействовать на эти возбудители. На сегодняшний день важной проблемой в лечении инфекций мочевых путей является повышение уровня антибиотикорезистентности микроорганизмов порядка *Enterobacterales* к фторхинолонам и к бета-лактамам. В странах, где применение фторхинолонов рекомендовано для лечения ИМП, антибиотикорезистентность *Escherichia coli* составляет выше 40% [23]. В то же время в США, где фторхинолоны не рекомендованы к применению при ИМП, уровень антибиотикорезистентности держится на уровне ниже 5% [24]. С 2011 по 2019 гг. доля бета-лактамаз продуцирующих микроорганизмов выросла с 2,5% до 19,5% [19;24]. Исходя из данных популяционного исследования «ДАРМИС-2018», наиболее эффективными пероральными препаратами в лечении инфекций мочевых путей являются фосфомицин и нитрофурантоин, а парентеральными – карбапенемы и амикацин [19].

Риск возникновения повторного эпизода цистита составляет 25% в течение 6 месяцев и 44% в течение 12 месяцев. В итоге, в 2–10% случаев развиваются

рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, при которых обострения наблюдаются трижды за год или дважды в течение 6 месяцев [25]. Факторы риска развития рецидивирующего цистита различаются для женщин в пре- и постменопаузальном периодах. Для женщин в пременопаузальном периоде факторы риска совпадают с факторами риска острого неосложненного цистита, а для женщин в постменопаузальном периоде факторами риска являются наличие эпизода инфекции мочевыводящих путей в анамнезе, вульвовагинальная атрофия, вирусные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, пролапс тазовых органов, цистоцеле, недержание мочи, катетеризация мочевого пузыря и увеличение объема остаточной мочи [18;26;27]. Диагноз рецидивирующего цистита выставляется на основании положительного посева мочи [20;28].

Незаслуженно мало внимания уделяется роли уретритов в развитии нарушений мочеиспускания у женщин. В связи с анатомическими особенностями мочеиспускательного канала зачастую вульвовагиниты становятся причиной рецидивирующих уретритов [20;29]. Именно с этим связано частое развитие инфекций нижних мочевых путей после начала половой жизни или после смены полового партнера. Зуд в области уретры, выделения из уретры и дизурия являются основными клиническими признаками уретрита. Однако часто воспаление мочеиспускательного канала протекает бессимптомно.

Роль урогенитальных инфекций в развитии дизурических явлений была продемонстрирована в диссертационной работе Косовой И. В. в 2005 году. У 72% пациенток с инфекциями нижних мочевых путей были выявлены различные возбудители урогенитальных инфекций, в том числе *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis* [30]. В исследовании А.И. Неймарка и др. (2011) у женщин с дизурическими явлениями при влагалищном осмотре имелись воспалительные признаки во влагалище и экзоцервиксе, а также в области уретры. При исследовании микрофлоры

влагалища, экзоцервикса и уретры выявили следующие микроорганизмы: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* и другие [29]. У 83% женщин обнаружена условно-патогенная флора [29]. К основным бактериальным агентам, вызывающим воспаление мочеиспускательного канала, помимо вышеперечисленных, относят *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*.

Часто в ходе цистоскопии у пациенток с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей выявляются патоморфологические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря. Лейкоплакия мочевого пузыря (в переводе с греческого языка – «белая бляшка») – это патологический процесс, характеризующийся метаплазией переходного эпителия мочевого пузыря в многослойный плоский эпителий с кератинизацией и прекращением образования гликогена метаплазированными клетками [31;32;33]. По одним данным, женщины репродуктивного возраста наиболее часто страдают лейкоплакией мочевого пузыря [32;33;34], по другим – женщины в возрасте от 50 до 70 лет [31;35]. Чаще всего лейкоплакия мочевого пузыря располагается в области шейки мочевого пузыря и треугольника Льюто, реже на боковых стенках мочевого пузыря [31;36].

Общепризнанной теорией возникновения лейкоплакии мочевого пузыря является теория Mostofi, согласно которой переходный эпителий обладает значительным метапластическим и неопластическим потенциалом для трансформации на фоне хронического инфекционного процесса, гормонального дисбаланса, а также некоторых специфических заболеваний [31;35-37]. На сегодняшний день доказано, что наиболее частым этиологическим фактором развития лейкоплакии мочевого пузыря являются рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, в том числе и вызванные вирусными агентами [38;39]. Наиболее частыми ассоциированными бактериальными агентами являются *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и *Streptococcus faecalis* [40], а среди вирусных агентов

доминируют ВПЧ и ВПГ 1-го и 2-го типов [32;34;38]. Другими причинами развития метаплазии уротелия являются туберкулез, сифилис, курение, дефицит витамина А, нейрогенный мочевой пузырь, травматические воздействия и катетеризация мочевого пузыря [31;32;35;41]. У 69,3% пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря выявлено достоверное снижение уровня эстрогенов, что говорит о возможной взаимосвязи дисгормональных изменений и развития метаплазии уротелия [32].

В норме уротелий является самой непроницаемой тканью в организме человека [42]. Это достигается за счет строения поверхностного слоя уротелия, а также за счет наличия гликозаминогликанового слоя на поверхности уротелия [43;44]. Зонтичные клетки поверхностного слоя уротелия связаны между собой с помощью плотных межклеточных контактов и гемидесмосом, а клеточная мембрана этих клеток имеет уротелиальные бляшки, состоящие из белка уроплакина [44]. При лейкоплакии мочевого пузыря наблюдается потеря плотных межклеточных контактов, а также истончение гликозаминогликанового слоя, что способствует лучшей адгезии инфекционных агентов к поверхности уротелия, а также проникновению мочи в подслизистый слой мочевого пузыря и калия в интерстиций [33;40].

По данным исследования Неймарка А. И. и др. (2009), лейкоплакия мочевого пузыря ассоциирована со следующими инфекционными агентами: *Mycoplasma hominis* (57,2%), *Candida albicans* (51,4%), *Ureaplasma urealiticum* (37,1%) и *Trichomonas vaginalis* (22,9%). При этом в 70% случаев выявляются сразу несколько инфекционных агентов [45]. Рустамов У. М. и др. (2020) выявили в 17,7% случаев ВПГ 1-го и 2-го типов и в 9% случаев ВПЧ у пациенток с диагностированной лейкоплакией мочевого пузыря, что доказывает роль вирусных агентов в развитии лейкоплакии мочевого пузыря [32].

Характерными симптомами при лейкоплакии мочевого пузыря являются учащенное болезненное мочеиспускание, urgency, императивные позывы к

мочеиспусканию, боль в надлобковой области и гематурия. Так как подобные симптомы встречаются и в ряде других заболеваний (опухоли и туберкулез мочеполовой системы, сифилис, эндометриоз мочевого пузыря и др.), необходимо проводить дифференциальную диагностику. «Золотым стандартом» в диагностике лейкоплакии мочевого пузыря является уретроцистоскопия с биопсией. В ходе цистоскопии определяются легко кровоточащие белые или серовато-белые бляшки на поверхности мочевого пузыря. При гистологическом исследовании данного образования определяется метаплазия уротелия в многослойный плоский эпителия с гиперкератозом, а в подслизистом слое выявляются очаги воспалительной инфильтрации [33;40].

Лечение должно в первую очередь быть направлено на ликвидацию этиологического фактора: в случае бактериальной инфекции необходимо проводить антибактериальную терапию, в случае вовлечения вирусных агентов – соответствующую противовирусную терапию. В последующем для восстановления гликозаминогликанового слоя наиболее эффективно выполнение внутрипузырных инстилляций растворами природных или синтетических аналогов гликозаминогликанов [33;40]. Лоран О. Б. и др. (2009) рекомендуют следующий режим: внутрипузырные инстилляции 2–3 раза в неделю в течение 3 месяцев раствором, содержащим 25000 Ед. гепарина, 2 мл 2% раствора лидокаина, 13 мл 0,9% физиологического раствора [33]. Для хирургического лечения в объеме ТУР мочевого пузыря имеется два основных показания: неэффективность консервативной терапии и наличие сопутствующего псевдополипоза шейки мочевого пузыря. Исследование Н. Wang et al (2020) продемонстрировало достоверное снижение симптомов нижних мочевых путей после выполнения хирургического вмешательства у 57,6% пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря, у 26,1% пациенток изменения отсутствовали, а ухудшение симптомов отмечалось у 16,3% пациенток [47].

1.2. Роль вирусных инфекций нижних мочевых путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин¹

На сегодняшний день проблема влияния вирусной инфекции на генез расстройств мочеиспускания представляет большой научный интерес, особенно в свете высокой заболеваемости населения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), однако эти данные недостаточны систематизированы. В исследовании Слесаревской М.Н. и др. (2021) в соскобах из уретры и в средней порции мочи у 368 пациенток со стойкой дизурией и без бактериурии в 9,2% были выявлены вирусы, а именно: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека с преобладанием 16-го (47,1%), 18-го (44,1%), 6-го (38,2%) и 11-го (26,5%) типов [47]. Сниженный иммунитет способствует манифестации вирусной инфекции в форме геморрагического цистита. ВК-вирус [48,49,50]; JC-вирус [50]; аденовирусы 7-го, 11-го, 34-го и 35-го типов [48], цитомегаловирус [48], вирус папилломы человека [52], вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов [4;51;52], вирус Эпштейна-Барр [4], вирус Варицелла-Зостер [4], и, по некоторым данным, COVID-19 [53;54] могут быть причиной развития вирусного цистита. Триггером для развития вирусных циститов являются первичные и вторичные иммунодефициты, в том числе и состояния после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и почки [48;49;50]. С другой стороны, сами вирусные агенты могут служить причиной развития вторичной иммуносупрессии, приводя к многочисленным рецидивам бактериальных циститов [55].

Ещё одной проблемой является сложность клинической диагностики вирусных инфекций ввиду увеличения доли атипичного течения заболеваний

¹ Представленные данные опубликованы в статье: Барсегян, В. А. Роль вирусных инфекций нижних мочевыводящих путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин / В. А. Барсегян, И. В. Косова // Урология. – 2022. – № 5. – С. 117–122.

[56]. Например, сегодня в 30–40% случаев аногенитальный герпес протекает атипично, без формирования характерных пузырьков [57]. А исследование A. Böer et al (2006) продемонстрировало, у 30% пациентов с abortивным течением опоясывающего герпеса диагноз изначально был выставлен неверно [58].

Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов

Герпесвирусы человека представляют собой ДНК-содержащие вирусы, способные поражать различные органы и системы, в том числе и мочеполовую систему. Более 90% мирового населения инфицировано хотя бы одним из 8 типов герпесвируса человека, но у большинства он находится в латентной форме [59;60]. Наибольшей патогенностью и репликационной способностью обладают α -герпесвирусы, к которым относятся вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирус Варицелла-Зостер.

Вирус простого герпеса 2-го типа является наиболее частой причиной развития рецидивирующего генитального герпеса, однако в настоящее время доля аногенитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса 1-го типа, неуклонно растет, особенно среди молодых женщин [61;63]. Довольно часто причиной геморрагического цистита являются герпесвирусы человека. По данным ПЦР-диагностики биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом в 35,7% случаев выявлены вирусы, а именно: вирус Эпштейна-Барр (21,4% наблюдений), вирус простого герпеса 2-го типа (14,3%) и вирус папилломы человека (7,1%) (Набока Ю.Л и др., 2013) [63]. В ходе другого исследования (H. Badawi et al, 2010) с помощью ПЦР-диагностики биоптатов мочевого пузыря у пациентов с хроническим циститом в 21,7% случаев выявлен вирус простого герпеса 2-го типа. Для подтверждения был выполнен ИФА с определением IgM, IgG и специфического gG2 IgG, в 16% случаев результат был положительным [64].

Исследование F. Superti et al (2001) *in vitro* продемонстрировало, что инфицирование уротелиальных клеток вирусом простого герпеса 2-го типа приводит к достоверному увеличению восприимчивости этих клеток к штамму U1 *Escherichia coli* за счет модификации взаимодействия между бактерией и клеткой [5]. Таким образом, вирусы простого герпеса могут не только самостоятельно вызывать расстройства мочеиспускания, но и способствовать развитию рецидивов бактериального цистита.

Клиническими признаками генитального герпеса являются папулезные поражения кожи и слизистых оболочек с последующим образованием везикул, пустул и язв; боль в аногенитальной области и дизурия [65;66;67]. В случае рецидива генитального герпеса симптомы заболевания менее продолжительны и выражены, чем при первичном заболевании [65]. В таком случае выставление клинического диагноза генитального герпеса является достаточно трудной задачей, так как классические клинические признаки данного заболевания у инфицированных женщин зачастую отсутствуют во время осмотра [62]. Для выявления вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов как этиологического фактора развития стойкой дизурии предложено выполнение ПЦР-диагностики соскобов из уретры, влагалища и цервикального канала, а также ИФА с определением IgG к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов [58]. Определение IgM к ВПГ 1-го и 2-го типов не информативно, так как эти тесты не специфичны и могут быть ложноположительными при обострениях орального и генитального герпесов [62;64].

Согласно рекомендациям по лечению ИППП (CDC, 2021), для лечения первичного клинического эпизода генитального герпеса рекомендуется пероральный прием ацикловира 400 мг 3 р/д в течение 7-10 дней, или фамцикловира 250 мг 3 р/д в течение 7-10 дней, или валацикловира 1 г 2 р/д в течение 7-10 дней [62]. При рецидиве генитального герпеса лечение включает в себя пероральный прием ацикловира 800 мг 2 р/д в течение 5 дней или 800 мг 3

р/д в течение 2 дней; либо фамцикловира 1 г 2 р/д в течение 1 дня, или 500 мг однократно с дальнейшим приемом 250 мг 2 р/д в течение 2 дней, или 125 мг 2 р/д в течение 5 дней; либо валацикловира 500 мг 2 р/д в течение 3 дней или 1 г 1 р/д в течение 5 дней [62]. Для супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса у пациенток с частыми рецидивами рекомендуется длительный пероральный прием ацикловира 400 мг 2 р/д, либо фамцикловира 250 мг 2 р/д, либо валацикловира в дозе 500 мг или 1 г 1 р/д [62;66].

Вирус Варицелла-Зостер

В зарубежной литературе есть данные о роли вируса Варицелла-Зостер в развитии нарушений мочеиспускания у женщин. Общеизвестным является тот факт, что герпесвирус человека 3-го типа вызывает два заболевания: ветрянную оспу и опоясывающий герпес. Опоясывающий герпес представляет собой реактивацию латентной вирусной инфекции и характеризуется поражением задних корешков спинного мозга и ганглиев периферических нервов, а также воспалением кожи и появлением пузырьковых высыпаний в области соответствующей дерматомы. Около 99,5% женщин старше 40 лет имеют антитела к вирусу Варицелла-Зостер, следовательно, они подвержены возможной реактивации вируса [68]. Уровень заболеваемости опоясывающим герпесом в течение жизни составляет 10–20%, а у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов этот показатель возрастает до 50% [69].

Одним из осложнений опоясывающего герпеса является постгерпетическая невралгия, имеющая иммуноопосредованный механизм развития без прямого нейрпатического действия вируса Варицелла-Зостер [70;71]. Популяционное исследование в США продемонстрировало, что постгерпетической невралгией страдает 5% пациентов после опоясывающего герпеса до 60 лет, 10% пациентов от 60 до 69 лет и до 20% пациентов старше 80 лет [71;72].

Расстройства мочеиспускания, вызванные вирусом ветряной оспы, были впервые описаны Davidsohn в 1890 году. Эти нарушения мочеиспускания могут быть классифицированы следующим образом: 1. ассоциированные с циститом, 2. ассоциированные с невритом, 3. ассоциированные с миелитом [73]. Нарушения мочеиспускания, ассоциированные с циститом, вызваны инвазией вируса Варицелла-Зостер в стенку мочевого пузыря. С. Hsu et al. (2020) доказали наличие положительной корреляционной связи между хроническим интерстициальным циститом и опоясывающим герпесом: у пациентов с опоясывающим герпесом в 1,48 раз выше риск возникновения хронического интерстициального цистита [7]. Нарушения мочеиспускания, ассоциированные с невритом, связаны с ретроградным распространением вируса Варицелла-Зостер из спинального ганглия в мотонейроны крестцового отдела спинного мозга, приводя к развитию воспаления крестцового нерва и, как следствие, гипотоничного мочевого пузыря [70]. Ассоциированные с миелитом расстройства мочеиспускания связаны с вызванным вирусом Варицелла-Зостер воспалением спинного мозга, а следовательно, и с возможным развитием синдрома гиперактивного мочевого пузыря [14;73]. В исследовании Chen et al (2002) у 4% пациентов с опоясывающим герпесом развились нарушения мочеиспускания. У 70,6% пациентов с опоясывающим герпесом эти нарушения были ассоциированы с циститом, а у 23,5% – с невритом. У пациентов с нарушениями мочеиспускания на фоне цистита основной жалобой было учащенное и болезненное мочеиспускания, а у пациентов с расстройствами мочеиспускания на фоне неврита – задержка мочеиспускания [73].

В исследовании японских ученых у 3,6% пациентов с опоясывающим герпесом имели место нарушения мочеиспускания, у женщин эти нарушения включали в себя дизурию и учащенное мочеиспускание. Был сделан вывод, что опоясывающий герпес с поражением крестцовых спинномозговых нервов является фактором риска развития нарушений мочеиспускания [74]. В 2018 году

Н. Saito et al описали редкий случай развития у пожилой пациентки ассоциированного с вирусом Варицелла-Зостер Elsberg-синдрома, вызвавшего такие нарушения мочеиспускания, как urgency и неполное опорожнение мочевого пузыря [13].

Диагноз опоясывающего герпеса выставляется на основании анамнеза заболевания и характерных клинических проявлений: везикулярной сыпи на эритематозном фоне в области соответствующей дерматомы; боли в той же области, которая предшествует появлению сыпи и часто сохраняется после разрешения сыпи; а также общеинфекционных проявлений (гипертермии, региональной лимфаденопатии, лимфо- и моноцитоза в ликворе). Для подтверждения диагноза рекомендуется выполнение ПЦР-диагностики соскобов с области везикулярных высыпаний [75]. До 1970-х годов выполнение цистоскопии для подтверждения вызванных вирусом Варицелла-Зостер поражений нижних мочевых путей было стандартной процедурой, однако сегодня считается, что польза от этой манипуляции незначительна [12;14]. В некоторых случаях при цистоскопии выявляется наличие групповых скоплений везикул на слизистых оболочках уретры и мочевого пузыря, что характерно для ипсилатерального герпетического цистита. Однако в большинстве случаев эндоскопическая картина при поражениях мочевого пузыря вирусом Варицелла-Зостер не имеет патогномоничных черт [73].

Для лечения опоясывающего герпеса рекомендовано следующее: прием ацикловира 800 мг 5 р/д в течение 7 дней, либо фамцикловира 500 мг 3 р/д в течение 7 дней, либо валацикловира 1 г 3 р/д в течение 7 дней. При этом предпочтение отдается курсам фамцикловира и валацикловира, так как отмечается сниженная чувствительность вируса Варицелла-Зостер к ацикловиру [75]. Для снятия болевого синдрома рекомендован прием НПВС, а при развитии постгерпетической невралгии – прием трициклических антидепрессантов, прегабалина и аппликация пластыря с 5% лидокаином [76;77].

Вирус Эпштейна-Барр

Вирус Эпштейна-Барр является одним из самых распространенных среди вирусов человека, поражая по меньшей мере 90% населения Земли [78]. Чаще всего люди инфицируются в раннем детстве, впоследствии этот вирус персистирует в организме в течение всей жизни. Герпесвирус человека 4-го типа ассоциирован с развитием множества аутоиммунных и злокачественных заболеваний, являясь первым канцерогенным вирусом, чья роль в развитии лимфомы Беркитта была доказана. Вирус Эпштейна-Барр также вовлечен в патогенез следующих заболеваний: лимфомы Ходжкина, X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома, назофарингеальной карциномы, рака желудка, В-клеточной лимфомы и лейомиосаркомы у пациентов с иммунодефицитами, назальной NK-Т-клеточной лимфомы [79;80]. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза до сих пор остается противоречивой [79-82].

В последние годы начали появляться исследования, направленные на выяснение возможной роли вируса Эпштейна-Барр в развитии нарушений мочеиспускания у женщин. В исследовании Набоки Ю.Л. и др. (2019) у 42,9% пациенток с рецидивирующими ИНМП методом ПЦР в средней порции мочи были выявлены следующие вирусные агенты: в 28,6% случаев - вирус Эпштейна-Барр, и по 7,1% случаев – цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа [6]. Недавние гистологические исследования выявили, что в 31% интерстициальных циститов с гуннеровскими язвами наблюдается рост числа В-лимфоцитов с рестрикцией легких цепей, что свидетельствует о поражении слизистой оболочки мочевого пузыря вирусом Эпштейна-Барр [83;84].

В другом исследовании J-F Jhang et al (2018) попытались исследовать возможное влияние вируса Эпштейна-Барр на развитие интерстициального цистита. В ходе выполнения ПЦР-диагностики биоптатов мочевого пузыря в 68,8%

случаев интерстициального цистита с гуннеровскими язвами и в 16,7% случаев интерстициального цистита без гуннеровских язв был выявлен вирус Эпштейна-Барр [8]. Всем пациентам с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом выполнялся ИФА с определением IgM и IgG к VCA (вирусному капсидному антигену) и IgG к EBNA (ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр) и EA (раннему антигену). Титры anti-EBV IgM-VCA нарастают раньше остальных и исчезают уже к 4–6 неделе инфекционного процесса. Anti-EBV IgG VCA появляются в острой фазе процесса, титры достигают пика к 2–4 неделе инфекционного процесса и остаются пожизненно. Anti-EBV IgG-EA также появляется в острой фазе процесса, однако титры снижаются до не выявляемых уровней через 3 месяца - полгода. Anti-EBV IgG-EBNA является индикатором латентного процесса, его титры начинают нарастать через 6–12 недель после начала процесса и остаются на всю жизнь. Положительный результат ИФА с определением IgM и IgG к VCA вместе с отсутствием IgG к EBNA, а также наличие IgG к EA свидетельствуют об острой фазе инфекции [8;85]. Наличие IgG к VCA и к EBNA при отсутствии IgM к VCA свидетельствует об инфицировании в прошлом. У 100% пациентов с интерстициальным циститом серологические тесты позволили подтвердить наличие инфекции в прошлом. Иммуногистохимическое окрашивание рецепторов CD3 и CD20 продемонстрировало, что основной мишенью для вируса Эпштейна-Барр в мочевом пузыре при синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите являются Т-лимфоциты [8].

Цитомегаловирус

По данным CDC, каждый третий ребенок до 5 лет инфицирован цитомегаловирусом, к 40 годам инфицировано 50% взрослых. От 40% до 100% взрослых в мире серопозитивны к цитомегаловирусу [86]. Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных людей чаще всего протекает бессимптомно

либо с легким гриппоподобными симптомами, в дальнейшем вирус способен находится в организме в латентном состоянии и при соответствующих условиях реактивироваться. Пациенты с дефицитом клеточного иммунитета, в частности Т-киллеров и Т-хелперов, подвержены наибольшему риску первичного инфицирования цитомегаловирусом и вторичной реактивации латентной инфекции. У иммунокомпрометированных пациентов цитомегаловирусная инфекция может проявляться в виде мононуклеозоподобных симптомов и клинических признаков поражения практически всех органов и систем организма, в том числе и органов мочеполовой системы. D. Spach et al (1993) описали развитие индуцированного цитомегаловирусом геморрагического цистита через 43 дня после трансплантации костного мозга [87], а Tutuncuoglu et al (2005) описали вызванный цитомегаловирусом геморрагический цистит у пациента после трансплантации стволовых клеток периферической крови [88]. Исследование Lan-ping Xu et al (2007) продемонстрировало влияние виремии ЦМВ на развитие геморрагического цистита у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток [89].

Для обследования женщин с геморрагическим циститом Синякова Л. А. и др. (2020) рекомендуют выполнение ПЦР-диагностики соскоба из уретры и цервикального канала, ИФА с определением IgM и IgG к ЦМВ и цистоскопии с биопсией [55]. Эндоскопическая картина, характерная для вызванного цитомегаловирусом геморрагического цистита, включает в себя наличие признаков хронического воспаления, грануляционной ткани с фокальными геморрагиями, а также внутриадерные включения в виде «совиных глаз» в стромальных и эндотелиальных клетках [88].

Вирус папилломы человека

По данным обследования 4150 женщин в возрасте от 14 до 59 лет, вирус папилломы человека был обнаружен в 42,5% случаев, при этом наибольшая

выявляемость наблюдалась в группе от 20 до 24 лет [90]. На сегодняшний день выявлено более 180 типов ВПЧ, из них 45 типов способны поражать уrogenитальный тракт. Передача ВПЧ между людьми осуществляется половым, контактным и вертикальным путями. В зависимости от способности различных типов ВПЧ вызывать онкологические заболевания их делят на:

1. ВПЧ низкого онкогенного типа: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP 6 108
2. ВПЧ среднего онкогенного типа: 26, 53, 66
3. ВПЧ высокого онкогенного типа: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 [91]

Достоверно доказано вовлечение вируса папилломы человека в развитии таких онкологических заболеваний, как рак шейки матки, вульвы, влагалища, головы и шеи, пениса и анального канала [91-94]. Однако чаще всего папилломавирусная инфекция протекает латентно, а в случае манифестации проявляется в виде бородавок, папиллом, и бородавчатой эпидермодисплазии [95]. Аногенитальные бородавки представляют собой экзо- или эндофитные разрастания кожи или слизистых оболочек аногенитальной области, в том числе и уретры. При локализации аногенитальных бородавок в области уретры жалобы пациенток могут включать зуд и жжение при мочеиспускании, а при большом количестве крупных бородавок – затрудненное мочеиспускание [91].

В последнее время все чаще проводятся исследования, оценивающие возможную вовлеченность ВПЧ в развитии рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Ибишев Х.С. и др. изучали роль вирусных инфекций в развитии рецидивирующих инфекций нижних путей. С помощью ПЦР-диагностики средней порции мочи у 100% женщин с симптомами нижних мочевых путей выявлена папилломавирусная инфекция. Однако при ПЦР-диагностике мазков уретры ВПЧ, преимущественно 16-го (58%) и 18-го (54.8%) типов, были обнаружены лишь в 9,6% случаев. По данным цистоскопии у 100% больных выявлены экзофитные

белесые образования, преимущественно в области треугольника Льетто, а у 22,5% больных были выявлены остроконечные кондиломы в мочевом пузыре. При гистологическом исследовании плоскоклеточная метаплазия уротелия с койлоцитами и дискератоцитами наблюдалась у 100% больных [96;97].

В 2008 году Н. Badawi et al опубликовали научную работу, в которой исследовалась роль ВПЧ 16-го, 18-го и 52-го типов в развитии рецидивирующего цистита и рака мочевого пузыря. Определение ВПЧ производилось с помощью ПЦР-диагностики биоптатов мочевого пузыря и клеток лейкоцитарного слоя, а также серологических исследований. Согласно результатам исследования, в 11% случаев рецидивирующего цистита обнаруживались ВПЧ 16-го и 18-го типов, причем ВПЧ 16-го типа – в 8,3% биоптатов мочевого пузыря, а ВПЧ 18-го типа – в 4,7% [98].

Таким образом, папилломавирусная инфекция, приводящая к развитию аногенитальных кондилом и вирусных циститов, способна вызывать различные нарушения мочеиспускания у женщин.

1.3. Роль оксидативного стресса в развитии нарушений мочеиспускания у женщин

Гипоксия является важным фактором развития морфофункциональных изменений органов мочевыделительной системы. Она приводит к снижению активности фибробластов, снижению выработки коллагена тканями, развитию вторичного воспаления и, как следствие, повреждению тканей [99]. В уротелии отмечается увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (HIF-1 α), и снижение экспрессии уроплакина III (UPIII) и аквапорина 3 (AQP3). Дефицит UPIII приводит к повышению проницаемости уротелия, снижению объема мочевого пузыря и к развитию расстройств мочеиспускания [100]. Клинически вышеперечисленное проявляется в виде увеличения частоты мочеиспускания,

снижения интервалов между актами мочеиспускания и снижением объема выделенной мочи во время одного акта мочеиспускания [99].

Исследование D. Gotoh et al (2018) на крысах с индуцированным стрептозотоцином сахарным диабетом продемонстрировало существенное снижение кровотока в мочевом пузыре и повышение экспрессии HIF-1 α . Было доказано, что искусственно вызванная гипоксия привела к достоверному повышению давления открытия уретры [100;101]. Таким образом, различные факторы и заболевания (курение, сахарный диабет, ожирение, дефицит витамина Д) могут приводить к гипоксии, увеличению выработки свободных радикалов и, как следствие, развитию оксидативного стресса [102].

При герпесвирусных инфекциях наблюдается снижение антиоксидантного потенциала организма, в частности содержания железосвязывающих белков (трансферрина и лактоферрина) в плазме крови. Более того, сама по себе вирусная инфекция вызывает сильный оксидативный стресс. В 1998 году Исаков В. А. и др. для оценки неферментной антиоксидантной активности организма ввели интегративный коэффициент К, равный отношению содержания в плазме крови трансферрина к церуллоплазмину [103]. Оказалось, что у здоровых людей показатель К в среднем равен 6,0, при рецидиве герпесвирусной инфекции – 1,84, а в межрецидивном промежутке – 2,84 [104].

В связи с наличием ишемического компонента в патогенезе многих заболеваний гипербарическая оксигенация (ГБО) применяется в урологии достаточно широко. Повышенное содержание кислорода в тканях обладает противовоспалительным эффектом, способствует повышению активности фибробластов и предотвращает развитие интерстициального фиброза, тем самым, активируя процесс заживления тканей [99]. Исследование T. Tanaka et al (2011) продемонстрировало, что 2-х или 4-х недельный курс ГБО, проводимый 5 дней в неделю по 60 мин при давлении 2 атм., эффективен у 7 из 11 пациентов, а

эффект от лечения длится более 12 месяцев [104]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Синяковой Л. А. и др. (2011) [105].

Современное исследование A. Minami et al (2019) изучало эффект ГБО у мышей с хроническим циститом, вызванным внутрипузырной инстилляцией пероксида водорода. Выяснилось, что сеансы ГБО способствовали достоверному уменьшению частоты мочеиспускания, увеличению объема выделенной мочи за один акт мочеиспускания и смягчению болевого синдрома [106].

Таким образом, ишемический компонент, накопление активных форм кислорода в тканях и, как следствие, оксидативный стресс являются патогенетическими факторами, способствующими развитию расстройств мочеиспускания у женщин. Множество исследований доказывают эффективность метода ГБО в патогенетическом лечении заболеваний, вызывающих расстройства мочеиспускания [99;101;104-107].

1.4. Роль синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита в развитии нарушений мочеиспускания у женщин

Согласно рекомендациям AUA (2015), синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит представляет собой наличие неприятных ощущений в области мочевого пузыря (боли, давления, дискомфорта) с сопутствующими в течение не менее 6 недель симптомами нижних мочевых путей, в отсутствие инфекций либо других причин [107]. Согласно другим рекомендациям, для выставления диагноза СБМП/ИЦ либо длительность симптомов должна быть значительно больше (в рекомендациях NIDDK – 9 месяцев, ESSIC – 6 месяцев, SICJ – 3 месяца), либо она вообще не оценивается (ICS). Заболеваемость СБМП/ИЦ среди женщин варьируется от 2,7% до 6,53% [108]. Такой разброс в показателях заболеваемости связан с использованием

различных диагностических критериев СБМП/ИЦ. Средний возраст женщин при выставлении диагноза СБМП/ИЦ составляет 40 лет [109].

Диагностические критерии СБМП/ИЦ, составленные ESSIC в 2008 году, включают в себя следующее: хроническую тазовую боль в течение не менее 6 месяцев, давление и дискомфорт в области мочевого пузыря, а также не менее одного из симптомов нижних мочевых путей (например, ургентность). ESSIC рекомендует выполнять цистоскопию с гидробужированием и биопсией для дальнейшей диагностики и фенотипирования заболевания, а в рекомендациях AUA (2015) такая рекомендация отсутствует [107;110]. Длительное время критерием постановки диагноза являлось наличие одного из нижеперечисленных признаков: 1. наличие не менее 10 гломеруляций в 3 из 4 квадрантов мочевого пузыря при наполнении мочевого пузыря до 80–100 см вод ст. в течение 1-2 мин, 2. выявление Гуннеровских язв при цистоскопии [111]. Вопрос включения или невключения данного критерия до сих пор остается открытым. Гуннеровские язвы характерны только для интерстициального цистита, однако они встречаются только у 4–10% пациентов с диагностированным СБМП/ИЦ либо с подозрением на СБМП/ИЦ [109;112]. Дифференциальный диагноз СБМП/ИЦ включает в себя рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, дивертикулы уретры, синдром гиперактивного мочевого пузыря, вульводинию, вагинальный кандидоз и другие заболевания. Необходимо помнить, что диагноз СБМП/ИЦ выставляется только после исключения других причин развития расстройств мочеиспускания и является диагнозом исключения.

Выделяют два основных фенотипа СБМП/ИЦ:

1. ассоциированный с Гуннеровскими язвами и гломеруляциями (ESSIC BPS 3-го типа);
2. не ассоциированный Гуннеровскими язвами и гломеруляциями (ESSIC BPS 1-го и 2-го типов) [113].

С одной стороны, пациенты с первым фенотипом СБМП/ИЦ в среднем старше и имеют меньше сопутствующих заболеваний, чем пациенты со вторым фенотипом [113]. Емкость мочевого пузыря у больных СБМП/ИЦ с язвами Гуннера снижена и эндоскопические методы лечения у них эффективнее, чем у больных СБМП/ИЦ без язв Гуннера [113;114]. С другой стороны, у пациентов со вторым фенотипом СБМП/ИЦ заболевание чаще ассоциировано с внепузырными заболеваниями, такими как синдром раздраженного кишечника и фибромиалгия, а также с психосоциальными расстройствами [113;115].

Есть и гистологические различия между СБМП/ИЦ с Гуннеровскими язвами и без Гуннеровских язв. СБМП/ИЦ с язвами Гуннера является истинно воспалительным процессом с поражением всего мочевого пузыря. При гистологическом исследовании биоптатов мочевого пузыря выявляется следующее: потеря поверхностных слоев уротелия, лимфоплазмоцитарная инфильтрация с клональной В-клеточной экспансией, большое количество тучных клеток, отек и фиброз стромы [80;116]. Гистологические изменения при СБМП/ИЦ без Гуннеровских язв практически отсутствуют [117].

Этиология и патогенез СБМП/ИЦ до сих пор до конца не изучены, однако доказанными являются отличия в патогенезе между СБМП/ИЦ с Гуннеровскими язвами и без Гуннеровских язв. В первом случае, главную роль играет воспаление («панцистит»), которое может быть вызвано аутоиммунными процессами, инфекционными агентами, экзогенными веществами или другими механизмами. Тем временем, во втором случае, основными механизмами развития заболевания являются функциональные дефекты уротелиального барьера, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, а также внепузырные расстройства [118]. Роль дисбиоза уrogenитального тракта в развитии СБМП/ИЦ на сегодняшний день не доказана [119].

Симптомами СБМП/ИЦ являются: учащенное болезненное мочеиспускание, urgency, дискомфорт и давление в тазовой области, тазовая боль,

императивные позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, диспареуния и оргазмическая дисфункция. Для диагностики и оценки эффективности лечения СБМП/ИЦ широко используется шкала симптомов тазовой боли/императивного учащенного мочеиспускания (C.L. Parsons, 2002), где оценивается тяжесть симптомов нижних мочевых путей и сексуальной дисфункции [120]. Чувствительность данной шкалы составляет 74% при сумме баллов от 10 до 14, 76% при сумме баллов от 15 до 19 и 91% при сумме баллов выше 20 [121].

Американская урологическая ассоциация выделяет 6 уровней лечения СБМП/ИЦ, следуя логике «от простого к сложному». Первый уровень лечения включает в себя проведение антистрессовой терапии; диетотерапии с исключением приема цитрусовых, кофеинсодержащих и алкогольных напитков, острых блюд и выполнение упражнений для укрепления тазового дна [107;110;118]. В качестве антистрессовой терапии можно использовать медитационную программу «Снижение стресса на основе осознанности», разработанную в 1970-х годах в Медицинском центре Массачусетского университета. Улучшение симптомов СБМП/ИЦ отметило 87,5% участников этой программы, против 36,4% пациентов, не участвовавших в программе ($p=0.03$) [122].

Второй уровень терапии СБМП/ИЦ включает в себя проведение сеансов физиотерапии и медикаментозной терапии. На этом уровне лечения используются amitriptilin, гидроксизин, циметидин, пентозана полисульфат натрия и внутрипузырная терапия [123;124]. Наиболее часто для внутрипузырной терапии используются диметилсульфоксид, хондроитин сульфат и гепарин, однако только диметилсульфоксид одобрен FDA [94;97;106]. Эффективность внутрипузырного введения диметилсульфоксида в улучшении симптомов СБМП/ИЦ составляет от 47% до 93%, а для пациентов с первым фенотипом эффективность этой терапии еще выше [125-127].

Цистоскопия с гидробуживанием и фульгурацией Гуннеровских язв составляет третий уровень лечения СБМП/ИЦ. В исследовании D. Ottem et al (2005) цистоскопия с гидробуживанием показала 56% эффективность через 2 месяца после лечения [128], а в недавнем исследовании Y. Chen et al (2021) – 53,8% через 3 месяца после лечения, 25% через 6 месяцев и 13,5% через год [129]. Фульгурация Гуннеровских язв демонстрирует 90% эффективность в снижении симптомов СБМП/ИЦ, однако Гуннеровские язвы склонны к рецидивированию [130]. Вышесказанное свидетельствует о том, что цистоскопия с гидробуживанием и фульгурацией Гуннеровских язв необходимо повторять каждые 2–5 лет [110;131].

Четвертый уровень терапии составляют интрадетрузорная инъекция ботулотоксина А и сакральная нейромодуляция мочевого пузыря. Интрадетрузорная инъекция ботулотоксина А используется в лечении СБМП/ИЦ с 2004 года, способствуя улучшению симптомов за счет создания гипотоничного мочевого пузыря [132]. Согласно данным B. Chiu et al (2016), эффективность данного метода лечения составляет 73,5% через 1 месяц после проведения полного курса (двухкратные инъекции с интервалом в 1 месяц), 58,8% через 3 месяца, 38,2% через 6 месяцев и 20,6% через 1 год [133;134]. Исходя из вышеизложенного, курсы инъекций ботулотоксина необходимо повторять в среднем каждые 6 месяцев. Механизм улучшения симптомов СБМП/ИЦ с помощью сакральной нейромодуляции мочевого пузыря до сих пор не ясен, предполагается, что нейромодуляция, воздействуя на афферентные пути, ингибирует передачу измененных сенсорных сигналов от мочевого пузыря к спинному мозгу и головному мозгу [110;135]. Метаанализ данных по применению сакральной нейромодуляции мочевого пузыря в лечении СБМП/ИЦ свидетельствует о 84% эффективности данного метода и минимальном числе побочных эффектов [136].

Пятым уровнем лечения СБМП/ИЦ является применение циклоспорина А, а последним уровнем – деривация мочи с или без цистэктомии и заместительная цистопластика [136]. Данные методы лечения используются в лечении СБМП/ИЦ очень редко и только при неэффективности остальных методов лечения.

1.5. Роль генитоуринарного менопаузального синдрома в развитии нарушений мочеиспускания у женщин

Рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей страдают женщины всех возрастов, но особенно часто – женщины в менопаузе [137]. В исследовании R. Raz et al (2000) оценивались факторы, способствующие развитию хронического цистита у женщин в менопаузе, и были выделены следующие дополнительные факторы риска: недержание мочи, цистоцеле и большой объем остаточной мочи [138]. Однако, безусловно, основной причиной повышенной заболеваемости женщин в постменопаузе рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей является дефицит эстрогенов и, как следствие, изменение микробиома урогенитального тракта.

Эстрогеновые рецепторы имеются как в нижних половых путях, так и в нижних мочевых путях, ввиду общего эмбрионального происхождения данных структур [139;140]. При дефиците эстрогенов эпителиальные клетки влагалища и экзоцервикса перестают синтезировать и накапливать гликоген, который жизненно необходим для лактобактерий [140;141]. Лактобактерии в норме ферментируют гликоген и продуцируют молочную кислоту и перекись водорода, способствуя поддержанию нормальной микрофлоры и кислой реакции среды во влагалище (pH < 4.5). Также доказано, что *Lactobacillus* spp. препятствуют адгезии уропатогенов к эпителиоцитам влагалища [142]. Таким образом, дефицит эстрогенов снижает защитные свойства урогенитального тракта, что приводит к

установлению «тепличных условий» для колонизации уропатогенов, по большей части представителей семейства Enterobacteriaceae.

Патологические изменения урогенитального тракта у пациенток на фоне эстрогенового дефицита с 2014 года именуется как генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Симптомы ГУМС могут также встречаться у пациенток с эстрогеновым дефицитом в пременопаузе. К факторам риска развития ГУМС относят курение, неменопаузальную гипоэстрогению, алкоголизм, яичниковую недостаточность, недостаточную физическую нагрузку, сексуальную абстиненцию, отсутствие вагинальных родов в анамнезе и состояние после билатеральной оофорэктомии [140;143]. По разным данным, от 40% до 54% женщин в постменопаузе и около 15% женщин в пременопаузе страдают ГУМС [144;145]. Учитывая наблюдающуюся тенденцию к старению мирового населения, число женщин, страдающих ГУМС, можеткратно возрасти.

При гипоэстрогении наблюдается снижение васкуляризации урогенитального тракта, что приводит к ишемии детрузора мочевого пузыря и уретры и, как следствие, к недержанию мочи и учащенному мочеиспусканию [142]. Считается, что активированные эстрогеновые рецепторы в области треугольника Льео и уретры повышают порог чувствительности мочевого пузыря к наполнению. Однако при ГУМС давления закрытия уретры и точки утечки при пробе Вальсальвы снижаются, что способствует появлению ургентности [143]. На сегодняшний день также есть сведения о том, что дефицит эстрогенов приводит к нарушениям обмена соединительной ткани, в частности коллагена и эластина, к атрофии слизистой оболочки области треугольника Льео, к снижению мышечного тона урогенитальной диафрагмы, к снижению активности α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретрального сфинктера и к истончению слизистой оболочки уретры [15].

Урологическими осложнениями генитоуринарного менопаузального синдрома являются меатостеноз, пролапс уретры, атрофия уретры, карункул

уретры, полип уретры и цистоцеле [142]. Карункул уретры образуется вследствие подтягивания и втягивания кожи вульвовагинальной области при ГУМС. Причиной образования полипов уретры и развития пролапса уретры является снижение объема мышц и расслабление связок тазового дна [15;140]. Слизистая уретры обнажается и, как следствие, становится восприимчивой к различным воздействиям, приводя к развитию болевых ощущений и контактной кровоточивости [146].

Проявления ГУМС можно классифицировать следующим образом:

1. связанные с наружными половыми органами и влагалищем: вульводиния; боль и давление в области влагалища; зуд в области вульвы; сухость, жжение и зуд во влагалище; рецидивирующие выделения из влагалища; снижение тургора и эластичности влагалища; истончение лобковых волос; частичное сращение половых губ;

2. урологические: частое болезненное мочеиспускание, urgency, постмикционный дриблинг, ноктурия, стрессовое/urgency или смешанное недержание мочи, рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, гематурия;

3. сексуальные: снижение либидо, диспареуния, дисоргазмия, контактная кровоточивость слизистой влагалища во время коитуса [143;147].

По большей части, диагноз ГУМС выставляется клинически. Подтверждением диагноза является следующее: pH влагалища выше 5, истончение слизистой оболочки влагалища и/или увеличение количества базальных и парабазальных клеток по данным индекса созревания вагинального эпителия [15]. В ходе осмотра пациенток с ГУМС на гинекологическом кресле можно отметить уменьшенный объем влагалища, отсутствие складок слизистой влагалища, побледнение слизистой оболочки влагалища и экзоцервикса, эритематозные очаги с петехиями во влагалище и частичное сращение половых губ [147;148]. Эндоскопическая картина нижних мочевых путей включает в себя

плоскоклеточную метаплазию уретеля в области треугольника Лъето, укорочение уретры, побледнение слизистой оболочки уретры и области треугольника Лъето, а также дисфункцию уретрального сфинктера [143].

Локальная терапия эстрогенами в различных формах является стандартом лечения урологических и гинекологических проявлений ГУМС [15;147]. Вагинальная эстрогеновая терапия рекомендована для лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у постменопаузальных женщин (рекомендации EAU, 2023) [20]. Еще в 1993 году R. Raz et al продемонстрировали существенное снижение заболеваемости РИНМП на фоне локальной эстрогеновой терапии у пациенток в постменопаузе (0,5 против 5,9 эпизодов на пациенто-лет в контрольной группе, $p < 0,001$) [149].

Выделяют следующие варианты вагинальной эстрогеновой терапии для лечения ГУМС: свечи в ультранизких (4 мкг) и низких дозах (10 мкг), вагинальные эстрадиоловые кольца в дозе 7,5 мкг в день, а также крем с эстрадиолом или конъюгированным эстрогеном лошади в дозах 0,1 мг/г и 0,625 мг/г, соответственно [15]. Несмотря на то, что системная терапия эстрогенами активно используется в лечении общих менопаузальных симптомов, она не рекомендована для лечения ГУМС [20;150]. Мониторинг эффективности лечения ГУМС должен проводиться не позже, чем через 12 недель после начала лечения [15]. Многообещающим является использование дегидроэпиандростерона и оспемифена для лечения нарушений мочеиспускания у пациенток с ГУМС, однако эффективность этих препаратов достоверно не доказана.

1.6. Роль эндометриоза в развитии нарушений мочеиспускания у женщин

Глубокий инфильтративный эндометриоз характеризуется инвазией эндометриоидной ткани более 5 мм в брюшину. Чаще всего поражаются

следующие структуры и органы: дугласово пространство, крестцово-маточные связки, широкие связки матки, передняя часть сигмовидной кишки, матка и мочевого пузыря. В последнее время все чаще диагностируется эндометриоз мочевых путей с поражением мочевого пузыря, мочеточников и почек [151]. Эндометриоз мочевых путей составляет приблизительно 1% от всех эндометриозов, из них 70–85% случаев связано с поражением мочевого пузыря, 9–23% - с поражением мочеточников (левый мочеточник поражается чаще) и около 4% - почек [152;154]. Заболевание наиболее часто поражает женщин детородного возраста, а в постменопаузе встречается очень редко.

Выделяют первичный и вторичный эндометриоз мочевых путей: в первом случае заболевание возникает спонтанно, во втором же связано с ятрогенными осложнениями операций на тазовых органах, например кесарева сечения и гистерэктомии. Приблизительно в 90% случаях эндометриоз мочевых путей ассоциирован с наличием эндометриодной ткани в других органах [154]. Эндометриодная ткань распространяется снаружи внутрь, в сторону слизистой оболочки, чаще всего поражая детрузор в области треугольника Льео и верхушки мочевого пузыря [155]. На сегодняшний признанной теорией патогенеза эндометриоза мочевых путей является трансплантационная теория, согласно которой эндометриодные клетки гематогенным и лимфогенным путями распространяются и имплантируются в мочевой системе [156].

Дисменорея, диспареуния и боли в тазу вне менструаций характерны для тазового инфильтративного эндометриоза. Взаимосвязь между симптомами нижних мочевых путей и тазовым инфильтративным эндометриозом неоднозначна: по данным различных исследований в 2–77% случаев прослеживается такая связь [151;157;158]. Для эндометриоза мочевого пузыря основными симптомами являются болезненное учащенное мочеиспускание и боль в области мочевого пузыря, реже встречаются жжение в области уретры, гематурия, недержание мочи, ургентность [151]. В 40% случаев симптомы

являются рецидивирующими и появляются в предменструальной фазе [155]. В исследовании G. Villa et al (2007) было доказано наличие прямой корреляционной связи между диаметром эндометриоидного очага и тяжестью дизурии ($p = 0,013$) [159].

В диагностике эндометриоза мочевого пузыря важную роль играет проведение бимануального влагалищного исследования. Физикальное обследование позволяет выявить пальпируемый плотный узел в области передней стенки влагалища, в 35,7–100% случаев эти образования болезненны [151]. Для определения расположения и размеров эндометриоидных очагов, а также для оценки наличия либо отсутствия нарушений уродинамики используется УЗИ. Специфичность УЗИ составляет почти 100%, однако чувствительность метода при размерах очагов менее 3 см может быть менее 50% [155]. Самым точным неинвазивным методом исследования МРТ органов малого таза и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, по некоторым данным являясь «золотым стандартом» диагностики эндометриоза мочевых путей [155;160]. Эндоскопическая картина мочевых путей при эндометриозе во время или перед менструацией включает в себя наличие инфильтратов различных цветов (красно-синего, темно-синего или коричнево-синего), изъязвления встречаются редко. В ходе цистоскопии необходимо оценить расстояния от края эндометриоидного очага до устьев мочеточников, а также выполнить ТУР-биопсию мочевого пузыря для исключения злокачественного процесса.

Лечение эндометриоза мочевых путей подразделяется на консервативное и хирургическое. Консервативное лечение включает в себя комбинированные оральные контрацептивы и прогестогены. Идеальным для проведения консервативной терапии при эндометриозе мочевого пузыря являются женщины в менопаузе с единичным эндометриальным очагом (менее 5 мм), а для эндометриозе мочеточников – молодые женщины, желающие забеременеть в

ближайшем будущем [151]. К сожалению, у почти 50% пациентов эта терапия неэффективна. Поэтому зачастую приходится прибегать к хирургическим методам лечения, таким как ТУР мочевого пузыря, уретеролиз, уретеронеоцистоанастомия, цистэктомия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проспективного обсервационного продольного исследования, выполненного на кафедре урологии и хирургической андрологии РМАНПО Минздрава России с 2021 по 2023 гг., проведено обследование и лечение 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. В число этих нарушений входили: частое мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, мочеиспускание малыми порциями, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы к мочеиспусканию и наличие дизурических явлений. Возраст пациентов варьировался в пределах от 19 лет до 81 года.

Недержание мочи, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и гиперактивный мочевой пузырь являются доказанными этиологическими факторами развития нарушений мочеиспускания у женщин. Однако в центре внимания данного исследования были расстройства мочеиспускания, обусловленные инфекциями нижних мочевых путей и заболеваниями, протекающими под их «маской», так как они наиболее часто встречаются в клинической практике.

Критерием включения в исследование являлся факт наличия у женщины старше 18 лет нарушенного мочеиспускания. Критерии исключения включали в себя следующее:

1. наличие любых форм недержания мочи (стрессового, ургентного, смешанного, ночного, ситуационного недержания мочи и парадоксальной ишурии),
2. наличие синдрома гиперактивного мочевого пузыря,
3. наличие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря,
4. наличие верифицированного онкологического заболевания мочевыделительной системы,

5. недостаточное сотрудничество пациента, значительные нарушения протокола исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Перед включением в исследование каждый пациент ознакомился с протоколом исследования и подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Алгоритм обследования пациентов

Комплексное обследование женщин с нарушениями мочеиспускания включало в себя следующее:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование пациентов (шкала оценки симптомов острого цистита, дневники мочеиспускания);

2. Гинекологический осмотр;

3. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, клинический анализ мочи;

4. Бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам;

5. Исследование биоценоза урогенитального тракта с определением количества лактобактерий, факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, грибов рода *Candida* и представителей класса *Mycoplasma*;

6. ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала на инфекции, передаваемые половым путем;

7. ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала на вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы папилломы человека высокого онкогенного типа.

8. ИФА крови с определением IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов; IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер; IgM к VCA вируса Эпштейна-

Барр; IgG к EA, VCA, EBNA вируса Эпштейна-Барр; IgM и IgG к цитомегаловирусу;

9. УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи;

10. Цистоскопия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала.

При необходимости использовались дополнительные методы исследования, такие как: урофлоуметрия, УЗИ органов малого таза, обзорная рентгенография органов брюшной полости, внутривенная урография, КТ почек и мочевыделительных путей с внутривенным контрастированием, МРТ пояснично-крестцового отдела, МРТ органов малого таза, иммунологические исследования, электромиография пудендального нерва, ПЦР-диагностика соскобов эпителиальных клеток носо- и ротоглотки.

К обследованию пациентов привлекались специалисты смежных специальностей: гинекологи, неврологи, колопроктологи.

Сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование пациентов

Обследование женщин с нарушенным мочеиспусканием начиналось с тщательного сбора жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни. При уточнении жалоб и анамнеза заболевания особое внимание уделялось характеру, длительности и течению заболевания (непрерывный либо рецидивирующий характер), а при рецидивирующем характере заболевания – числу эпизодов обострения в течение 6 месяцев. Для оценки тяжести симптомов нарушенного мочеиспускания, влияния этих симптомов на повседневную активность женщин и проведения дифференциального диагноза использовалась шкала симптомов острого цистита (ACSS) (Рисунок 1).

Данный опросник состоит из 18 вопросов и 4 блоков: 6 вопросов в блоке «Типичные симптомы», 4 вопроса в блоке «Дифференциальные симптомы», 3 вопроса в блоке «Качество жизни» и 5 дополнительных вопросов. Степень тяжести симптомов оценивалась по 4 классам (наподобие шкалы Ликерта): отсутствие симптомов (0); легкая (1), умеренная (2) и выраженная тяжесть симптомов (3). Сумма баллов 6 и выше в блоке «Типичные симптомы» может свидетельствовать о наличии острой инфекции нижних мочевых путей. Чем больше сумма баллов в блоке «Дифференциальные симптомы», тем выше необходимость в проведении дополнительных методов исследования и консультации смежных специалистов. Блок «Качество жизни» дает информацию о том, насколько вследствие расстройств мочеиспускания страдает социальная сфера деятельности женщины, а дополнительные вопросы позволяют разобраться в факторах, осложняющих постановку диагноза.

ПЕРВОЕ ПОСЕЩЕНИЕ		Дата заполнения анкеты: / / (дд/мм/гггг)				
Пожалуйста укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности (Укажите только один ответ для каждого симптома)						
Typical	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (<i>частое посещение туалета</i>)	0 <input type="checkbox"/> Нет до 4 раз в день	1 <input type="checkbox"/> Да, чуть чаще, чем обычно 5-6 раз в день	2 <input type="checkbox"/> Да, заметно чаще 7-8 раз в день	3 <input type="checkbox"/> Да, очень часто 9-10 раз в день и чаще
	2	Срочные (сильные и/или неудержимые) позывы к мочеиспусканию	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	3	Боль или жжение при мочеиспускании	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (<i>надлобковой области</i>)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	6	Наличие крови в моче	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
Общая сумма баллов "Typical" =						
Differential	7	Боль в поясничной области	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	8	Гнойные выделения из половых путей (<i>особенно по утрам</i>)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания)	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, слабо	<input type="checkbox"/> Да, умеренно	<input type="checkbox"/> Да, сильно
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 С)/озноб (Если измеряли, укажите значения)	<input type="checkbox"/> Нет <37,5 С	<input type="checkbox"/> Да, слабо 37,6-37,9 С	<input type="checkbox"/> Да, умеренно 38,0-38,9 С	<input type="checkbox"/> Да, сильно >39,0
Общая сумма баллов "Differential" =						
Quality of life	11	Пожалуйста, укажите насколько был выражено чувство дискомфорта вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (<i>Отметьте наиболее подходящий ответ</i>):				
		<input type="checkbox"/> 0	Никакого дискомфорта (<i>Нет никаких симптомов. Чувствую себя как обычно</i>)			
		<input type="checkbox"/> 1	Чуть заметный дискомфорт (<i>Чувствую себя чуть хуже обычного</i>)			
		<input type="checkbox"/> 2	Выраженный дискомфорт (<i>Чувствую себя заметно хуже обычного</i>)			
		<input type="checkbox"/> 3	Очень сильный дискомфорт (<i>Чувствую себя ужасно</i>)			
	12	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (<i>Отметьте наиболее подходящий ответ</i>):				
		<input type="checkbox"/> 0	Нисколько не мешали (<i>Работаю как в обычные дни, без затруднений</i>)			
		<input type="checkbox"/> 1	Мешали незначительно (<i>Из-за возникших симптомов, работаю чуть меньше</i>)			
		<input type="checkbox"/> 2	Значительно мешали (<i>Повседневная работа требует больших усилий</i>)			
		<input type="checkbox"/> 3	Ужасно мешали (<i>Практически не могу работать</i>)			
	13	Пожалуйста укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (<i>поход в гости, встречи с друзьями и т.п.</i>), в течение последних 24 часов (<i>Отметьте наиболее подходящий ответ</i>):				
		<input type="checkbox"/> 0	Нисколько не мешали (<i>Моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно</i>)			
		<input type="checkbox"/> 1	Мешали незначительно (<i>Незначительное снижение деятельности</i>)			
	<input type="checkbox"/> 2	Значительно мешали (<i>Значительное снижение. Больше сижу дома</i>)				
	<input type="checkbox"/> 3	Ужасно мешали (<i>Ужасно. Практически не выходила из дому</i>)				
Общая сумма баллов "QoL" =						
Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие:				
		Менструальные выделения?	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да		
		Так называемый «предменструальный синдром» (ПМС)?	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да		
		Признаки климактерического синдрома?	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да		
		Беременность?	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да		
	Сахарный диабет, выявленный ранее?	<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да			
СТОП!	Верните лист лечащему врачу. На вопросы, указанные на следующей странице, Вы ответите при своем повторном визите.					

Рисунок 1 - Шкала оценки симптомов острого цистита (ACSS) при первом визите

Для оценки динамики изменения выраженности симптомов на фоне лечения, а также для оценки собственно эффективности лечения пациенты заполняли опросник ACSS в ходе контрольного визита. В разделе «Динамика» женщины оценивали изменения в своем состоянии от 0 (отсутствие симптомов) до 4 баллов (ухудшение состояния).

Женщины с первичным подозрением на наличие СБМП/ИЦ заполняли дневники мочеиспускания в течение не менее 3 дней с целью объективизации симптомов нижних мочевых путей. Оценивалось время акта мочеиспускания; средний, максимальный и минимальный объемы выделенной мочи за 1 акт мочеиспускания; суточный объем выделенной мочи; суточное число актов мочеиспускания; наличие/отсутствие неотложных позывов и эпизодов

недержания мочи и при наличии – суточное число неотложных позывов и эпизодов недержания мочи; суточный объем и характер выпитой жидкости; соотношение дневного и ночного диурезов. Нормальным считалось следующее: средний объем выделенной мочи за 1 акт мочеиспускания от 150 до 300 мл, 6 - 8 дневных актов мочеиспускания за 1 сутки, не более 1 акта мочеиспускания за ночь и доля ночного диуреза в суточном объеме мочи не более 30%.

В ходе сбора анамнеза жизни уточнялись следующие факторы: наличие ИМП в детском возрасте и у матери; время начало половой жизни; число половых партнеров в течение 1 года; использование спермицидов в качестве метода контрацепции; наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем; время начала менопаузы (при наступлении), наличие инвазивных вмешательств; наличие сопутствующих гинекологических заболеваний; наличие вирусных инфекций и их проявлений в анамнезе. К проявлениям вирусных инфекций, на которые обращалось особое внимание, относятся лабиальный герпес, аногенитальный герпес, опоясывающий герпес, постгерпетическая невралгия, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, а также наличие любой из клинических разновидностей аногенитальных бородавок. Согласно клиническим рекомендациям 2020 года, подготовленными Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и Российской ассоциацией колопроктологов, к клиническим разновидностям аногенитальных бородавок относятся остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, а также гигантская кондилома Бушке-Левенштайна [91].

Гинекологический осмотр

Гинекологический осмотр состоял из следующих этапов: осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах и бимануальное исследование. Проводился осмотр наружного отверстия уретры с обязательной оценкой формы,

расположения и состояния слизистой оболочки. На этом этапе есть возможность диагностировать пролапс слизистой оболочки уретры, полип уретры, зияние и сужение наружного отверстия уретры. Выполнение кашлевой пробы позволяло исключить наличие стрессовой формы недержания мочи. Проба выполнялась при наличии у пациента ощущения наполненного мочевого пузыря.

Также оценивалось состояние наружных половых органов, что давало возможность диагностировать наличие резорбции малых половых губ, зарастания капюшона клитора, синехий между малыми и большими половыми губами и сращения больших половых губ. Натуживание пациентки при разведенных половых губах, приводящее к повышению внутрибрюшного давления, позволяло выявить различные виды пролапса тазовых органов: цистоцеле, ректоцеле, энтероцеле и утероцеле с количественной оценкой пролапса тазовых органов по системе POP-Q.

В ходе влагалищного осмотра изучался ряд параметров: размер влагалища, наличие кондилом, состояние слизистой оболочки, при наличии выделений – их характер. Кроме того, проводилась оценка состояния слизистой оболочки и положения шейки матки. Бледность слизистой оболочки влагалища, сниженная эластичность, сухость и отсутствие характерных складок влагалища, сужение интроитуса и отсутствие остатков гимена свидетельствовали о наличии вульвовагинальной атрофии.

Дополнительно осуществлялось пальпаторное определение триггерных точек малого таза с оценкой характера, выраженности и иррадиации боли с целью дифференциальной диагностики причин развития хронической тазовой боли у пациента. Триггерные точки – это чувствительные зоны, способные при нажатии вызывать появление отраженной боли. Эти точки расположены в области внутренних поверхностей бедер, больших половых губ, интерлабиальной борозды, клитора, промежности и во влагалище. С целью измерения функции и силы мышц тазового дна применялся метод вагинальной пальпации. Для

выявления вульводинии проводился тампон-тест, который позволял оценить интенсивность и локализацию болей.

Лабораторные методы исследования

Клинический и биохимический анализы крови выполнялись по стандартной методике. Для проведения дифференциальной диагностики с различными изменениями внутреннего и внешнего путей гемостаза, вызванных коагулопатиями или приемом антикоагулянтов, выполнялась коагулограмма.

Клинический анализ мочи

После гигиенической обработки наружных половых органов женщины собирали в одноразовый стерильный контейнер среднюю порцию утренней мочи объемом около 50 мл. Автоматический анализатор мочи Sysmex UF-1000i (Кобе, префектура Хиого, Япония) использовался для выполнения клинического анализа мочи. Повышение числа лейкоцитов и бактерий в моче, а также обнаружение нитритов свидетельствуют о наличии инфекции мочевых путей. Сопутствующее повышение числа эритроцитов может говорить о геморрагическом характере цистита.

Бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам

После гигиенической обработки наружных половых органов женщины собирали в одноразовый стерильный контейнер среднюю порцию утренней мочи объемом около 5 мл. Образец мочи доставлялся в лабораторию в течение не более 2 часов. Универсальные, селективные и дифференциально-диагностические среды использовались для выполнения исследования. Для автоматической идентификации уропатогенов и определения их

чувствительности к антибиотикам применялась система BD Phoenix (BD, Фрэнклин Лэйкс, Нью-Джерси, США). Данное лабораторное исследование позволяло выявить этиологический фактор развития инфекций мочевых путей и подобрать адекватную антибактериальную терапию.

ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала

ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала на инфекции, передаваемые половым путем и на вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы папилломы человека высокого онкогенного типа (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) выполнялись по стандартной методике. Исследования проводились в режиме реального времени с помощью реактивов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и детектирующих амплификаторов, произведенных компанией «ДНК-Технология» (Москва, Россия). ПЦР-диагностика соскобов на ИППП позволяла дополнительно обследовать женщин на наличие *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*.

Исследование биоценоза урогенитального тракта

Изучение микрофлоры урогенитального тракта женщин с расстройствами мочеиспускания проводилось с помощью комплексного исследования Фемофлор® 16 («ДНК-Технология», Москва, Россия). С помощью данного исследования можно оценить абсолютное и относительное количество лактобактерий, облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, абсолютное количество дрожжеподобных грибов и представителей класса *Mycoplasma* (*M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* + *parvum*). Абсолютное число представителей *Lactobacillus* spp. в норме составляет от 10^6 до 10^8 .

Критерии для выявления умеренного дисбиоза урогенитального тракта:

1. снижение относительного числа представителей рода *Lactobacillus* до 10–50% от общей бактериальной массы;
2. увеличение относительного числа облигатно- и факультативно анаэробной микроорганизмов до 0.1–10% от общей бактериальной массы;
3. число уреаз и микоплазм более 10^4 либо отсутствуют;
4. число дрожжеподобных грибов более 10^3 либо отсутствуют.

Критерии для выявления выраженного дисбиоза урогенитального тракта:

1. снижение относительного числа представителей рода *Lactobacillus* до менее 10% от общей бактериальной массы;
2. увеличение относительного числа облигатно- и факультативно анаэробной микроорганизмов до 0.1–100% от общей бактериальной массы, при этом хотя бы часть из этих микроорганизмов составляет 10–100% общей бактериальной массы;
3. число уреаз и микоплазм более 10^4 либо отсутствуют;
4. число дрожжеподобных грибов более 10^3 либо отсутствуют.

Серологические исследования крови

Серологические исследования крови играют важную роль в диагностике герпесвирусных инфекций. В первую очередь это касается случаев, когда диагностика вирусных инфекции прямыми методами затруднена, либо при наличии атипичной клинической картины. Зачастую к моменту обращения женщины со стойкими расстройствами мочеиспускания к врачу обнаружить ДНК вирусов в тканях не представляется возможным, так как к тому моменту успевает развиться вирус-специфический иммунный ответ.

Так, согласно рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Российского общества акушеров-гинекологов от 2023 года, ИФА крови с определением IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов рекомендован для диагностики аногенитального герпеса при его

рецидивизирующем характере и атипичной клинической картине с отрицательными результатами ПЦР в анамнезе [66].

Для диагностики *zoster sine herpette* золотой стандарт на сегодняшний день отсутствует. Так как при данном заболевании отсутствуют кожные проявления, выполнение большинства молекулярно-биологических методов исследования не представляется возможным. Наиболее приемлемым вариантом является выполнение ИФА крови с определением IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер [161].

В случае вируса простого герпеса 1 и 2 типов и вируса Варицелла-Зостер выявление IgM и/или четырехкратное повышение титра IgG свидетельствует о наличии острого заболевания либо о реактивации вирусов [161]. В случае вируса Эпштейна-Барр отсутствие anti-EBV IgG-EBNA вместе с положительным anti-EBV IgM-VCA и/или высокими титрами anti-EBV IgG-VCA говорят об острой фазе заболевания, недавнем заболевании либо о реактивации хронического процесса [85].

Исследование выполнялось на иммунохемотлюминесцентном анализаторе LIAISON XL® (DiaSorin S.p.A., Салуджа, Италия). Для anti-HSV (1 и 2 типов) IgG определялся коэффициент позитивности, положительными считаются значения выше 1.1. Для anti-VZV IgG положительным считается результат ≥ 110 МЕ/л, для anti-EBV IgG-EA – выше 40 Ед/мл, для anti-EBV IgG-EBNA – выше 20 Ед/мл, для EBV IgG-VCA – титры ≥ 20 Ед/мл, а для anti-CMV IgG – титры ≥ 6 Ед/мл. Anti-HSV (1 и 2 типов) IgM, anti-VZV IgM, anti-EBV IgM-VCA и anti-CMV IgM оценивались качественно (положительный/отрицательный результат).

Инструментальные методы исследования

УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи

Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате Voluson E8 (GE HealthCare Systems, Чикаго, штат Иллинойз, США). Оценивались размеры, расположение и форма почек, размеры элементов чашечно-лоханочных систем, состояние паренхимы почек и почечного кровотока. В ходе УЗИ мочевого пузыря определялись объем, форма, расположение мочевого пузыря и его взаимоотношение с прилежащими органами, а также наличие внутриполостных образований. После акта мочеиспускания оценивался объем остаточной мочи.

Цистоскопия с гистологическим исследованием биопсийного материала

Цистоскопия выполнялась по стандартной методике с помощью цистоскопа 17 Шр, произведенного компанией Karl Storz SE & Co. KG (Тутлинген, Баден-Вюртемберг, ФРГ). Данное исследование позволяло оценить цвет и состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, выраженность сосудистого рисунка, расположение устьев мочеточников, зарегистрировать выброс мочи, а также наличие/отсутствие образований и гуннеровских язв мочевого пузыря. Оценивалась емкость мочевого пузыря.

При наличии изменений и образований мочевого пузыря, гломеруляций и гуннеровских язв выполнялась ТУР-биопсия стенки мочевого пузыря и коагуляция язв. Фиксированные в формалине и залитые в парафиновый блок срезы толщиной 5 мкм направлялись для гистологического исследования. Использовалась окраска гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводилось с помощью лабораторного микроскопа Zeiss AxioLab A1 (Carl Zeiss AG, Оберкохен, Баден-Вюртемберг, ФРГ).

Оценка уровня мембранной экспрессии PD-L1 в иммунных клетках

У пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ дополнительно выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала для оценки мембранной экспрессии PD-L1 в иммунных клетках. Для проведения исследования применялись наборы PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako North America, Inc.; Карпинетрия; Калифорния; США) и иммуностейнер AutostainerLink 48 (Dako North America, Inc.; Карпинетрия; Калифорния; США). Для контроля качества реакции (в качестве внешнего позитивного контроля) использовалась ткань миндалина: выраженная экспрессия PD-L1 отмечена в эпителии крипт миндалин, а слабая/умеренная экспрессия PD-L1 – в гистиоцитах светлых герминативных центров.

Выраженность воспаления в тканях мочевого пузыря на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином-эозином, оценивалась следующим образом: слабая степень регистрировалась при выявлении единичных воспалительных клеток при отсутствии лимфоидных фолликулов, умеренная степень – при воспалительной инфильтрации < 50% тканей мочевого пузыря и/или наличии одного лимфоидного фолликула, сильная степень - при воспалительной инфильтрации ≥ 50% тканей мочевого пузыря и/или наличии более одного лимфоидного фолликула.

Выполнен подсчет immune cell score (IC) – соотношения числа иммунных клеток, экспрессирующих PD-L1, к общему числу иммунных клеток в препарате. Пороговым значением IC является 1%. IC0 соответствует уровню мембранной экспрессии PD-L1 менее 1%, IC1 – от 1% включительно до 5%, IC2 – от 5% включительно до 10% и IC3 – выше 10%.

Методы статистической обработки

Для статистической обработки данных использовались следующие программы: Stata (StataCorp, College Station, Texas, США) и Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Альбукерке, Новая Мексика, США).

Описание данных осуществлялось по-разному в зависимости от типа данных. Для количественных данных предварительно проводилась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вариационных рядов рассчитывали среднюю величину (M), стандартное отклонение (σ) и 95% доверительный интервал. При распределении, отличном от нормального, осуществлялся подсчет медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). Для качественных данных выполнялся подсчет долей, частот, пропорций в виде абсолютных и относительных величин.

При сравнении количественных данных учитывалась нормальность распределения. При нормальном распределении вариационных рядов использовались параметрические методы, а при отличном от нормального – непараметрические. Для сравнения 2 групп, подчиняющихся закону нормального распределения, применялся Т-критерий Стьюдента, а для сравнения 3 и более таких групп – дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения 2 независимых групп, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялся критерий Манна-Уитни, а в случае сравнения 3 и более таких групп – критерий Краскела-Уоллиса. С целью сравнения 2 зависимых групп с отличным от нормального распределением вариационных рядов, использовался W-критерий Уилкоксона.

При сравнении качественных данных учитывалось наличие/отсутствие связи между группами. Для сравнения независимых групп использовался Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера, а для сравнения зависимых групп – критерий Мак-Нимара.

Для выявления и оценки взаимосвязи и взаимовлияния факторов в динамике применялся корреляционный анализ. Осуществлялся данный анализ путем подсчета корреляционного коэффициента Спирмена. Слабая положительная связь регистрировалась при $0,01 < r \leq 0,29$, умеренная положительная связь при $0,30 < r \leq 0,69$, сильная положительная связь при $0,70 < r \leq 1,00$, слабая отрицательная связь регистрировалась при $-0,29 \leq r < -0,01$, умеренная отрицательная связь при $-0,69 \leq r < -0,30$, сильная отрицательная связь при $-1,00 \leq r < -0,70$.

Для оценки влияния факторов на развитие определенного исхода/заболевания рассчитывалось отношение шансов (OR).

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В ходе исследования было обследовано 150 женщин с нарушенным мочеиспусканием. Медиана возраста пациентов составила 36 [27,25; 51] лет. Распределение женщин по возрастным группам представлено на Рисунке 2.

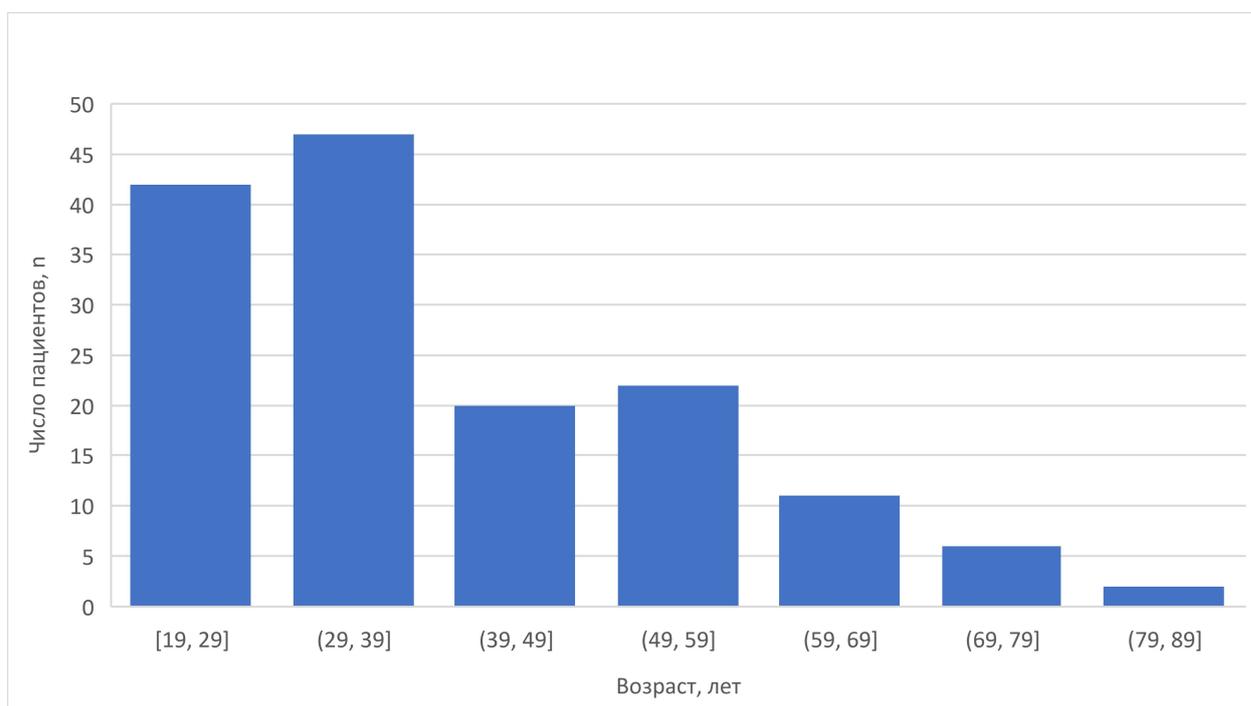


Рисунок 2 - Распределение женщин с нарушениями мочеиспускания по возрасту

Как видно из Рисунка 2, большая часть из обследованных нами пациентов с расстройствами мочеиспускания (без учета различных видов недержания мочи) находится в возрастной группе от 19 до 39 лет включительно. Число пациентов старшего возраста в нашей когорте было значительно меньше.

Длительность заболевания варьировалась в широких пределах от 6 до 225 месяцев. Медиана длительности заболевания составила 30 (2,5 года) [12; 55,75]

месяцев. Распределение случаев по длительности заболевания представлено на Рисунке 3.

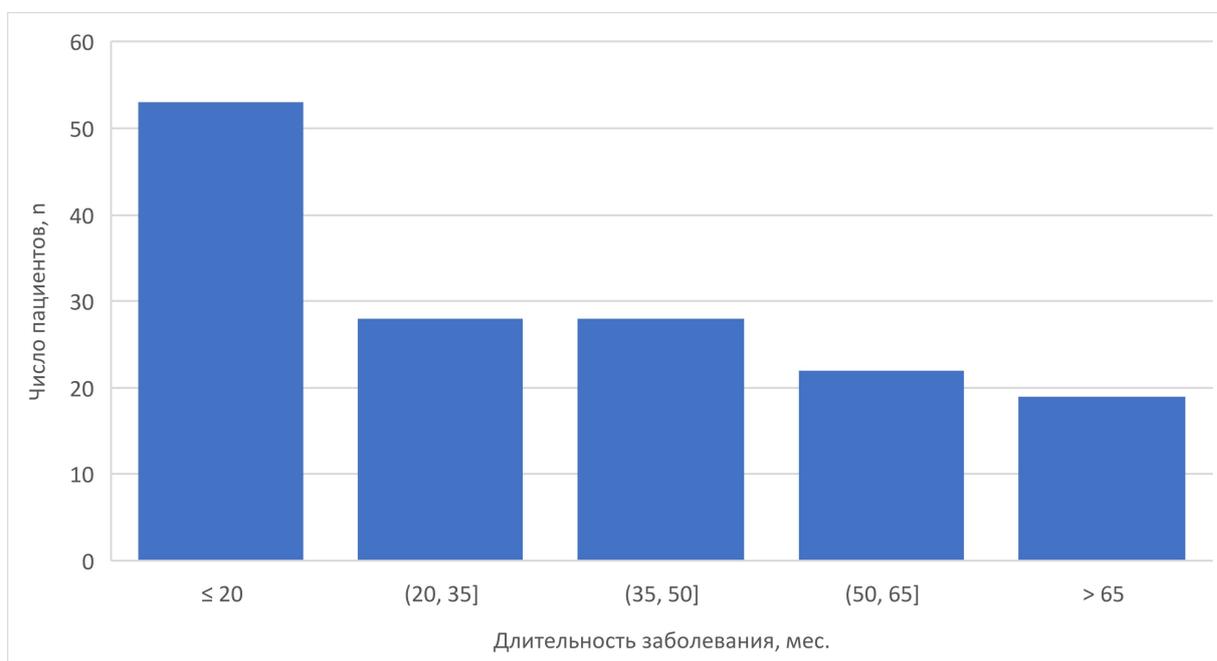


Рисунок 3 - Распределение женщин с нарушениями мочеиспускания по длительности заболевания

Рисунок 3 демонстрирует, что группа пациентов с продолжительностью заболевания не более 20 месяцев (1,7 года) наибольшая. С увеличением длительности заболевания число пациентов в группах плавно снижается.

Корреляция между возрастом пациента и длительностью заболевания отсутствует ($r = 0,05$; $p = 0,56$).

Анализ жалоб, анамнеза и данных гинекологического осмотра пациентов

Субъективно женщины с нарушенным мочеиспусканием предъявляли следующие жалобы: учащенное мочеиспускание в течение суток, болезненное мочеиспускание (включающее в себя резь и жжение во время акта мочеиспускания), жжение в уретре вне акта мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, затрудненное мочеиспускание, мочеиспускание малыми порциями мочи, боль над лоном при наполнении мочевого пузыря, боль в области уретры, учащенное мочеиспускание в ночное время и другие. Частота распространения различных симптомов нарушенного мочеиспускания представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Частота встречаемости симптомов нарушенного мочеиспускания

Симптомы	Количество пациентов, n	Частота, %
1. Болезненное мочеиспускание (включая резь и жжение во время акта мочеиспускания)	109	72,7
2. Учащенное мочеиспускание в течение суток	92	61,3
3. Боль над лоном	41	27,3
4. Примесь крови в моче	23	15,3
5. Учащенное мочеиспускание в ночное время	17	11,3
6. Императивные позывы к мочеиспусканию	14	9,3
7. Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря	12	8,0
8. Малообъемное мочеиспускание	11	7,3
9. Жжение в уретре вне акта мочеиспускания	7	4,7
10. Боль в области уретры	6	4,0
11. Затрудненное мочеиспускание	4	2,7

По данным Таблицы 1, среди расстройств мочеиспускания чаще всего отмечается болезненное ($n = 109$; 72,7%) и учащенное ($n = 92$; 61,3%) мочеиспускание. Наиболее частые сочетания симптомов нарушенного мочеиспускания представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Сочетания симптомов нарушенного мочеиспускания

Сочетания симптомов нарушенного мочеиспускания у одного пациента	Количество пациентов, n	Частота, %
1. Частое и болезненное мочеиспускание	43	28,7
2. Болезненное мочеиспускание + боли над лоном	10	6,7
3. Частое и болезненное мочеиспускание + боли над лоном	6	4,0
4. Частое мочеиспускание + боли над лоном	5	3,3

Среди сопутствующих симптомов встречались следующие: диспареуния ($n = 6$; 4%), зуд во влагалище ($n = 5$; 3,3%), дисменорея ($n = 3$; 2%), мутные выделения из влагалища ($n = 3$; 2%), жгучая боль в области ануса и клитора ($n = 3$; 2%), слабость в нижних конечностях ($n = 2$; 1,3%), жгучая боль в области межъягодичной складки ($n = 2$; 1,3%), боль в поясничной области ($n = 1$; 0,7%), диарея ($n = 1$; 0,7%), нарушение сна ($n = 1$; 0,7%).

При первом посещении каждой женщине предлагалось пройти анкетирование с использованием шкалы симптомов острого цистита (ACSS). Медиана суммы баллов в разделе «Типичные симптомы» составила 9 [6; 11,75], в разделе «Дифференциальные симптомы» - 0 [0; 1], а в разделе «Качество жизни» - 4 [4; 6]. Распределение пациентов по сумме баллов в разделах «Типичные симптомы», «Дифференциальные симптомы» и «Качество жизни» ACSS представлены на Рисунке 4, Рисунке 5 и Рисунке 6, соответственно.

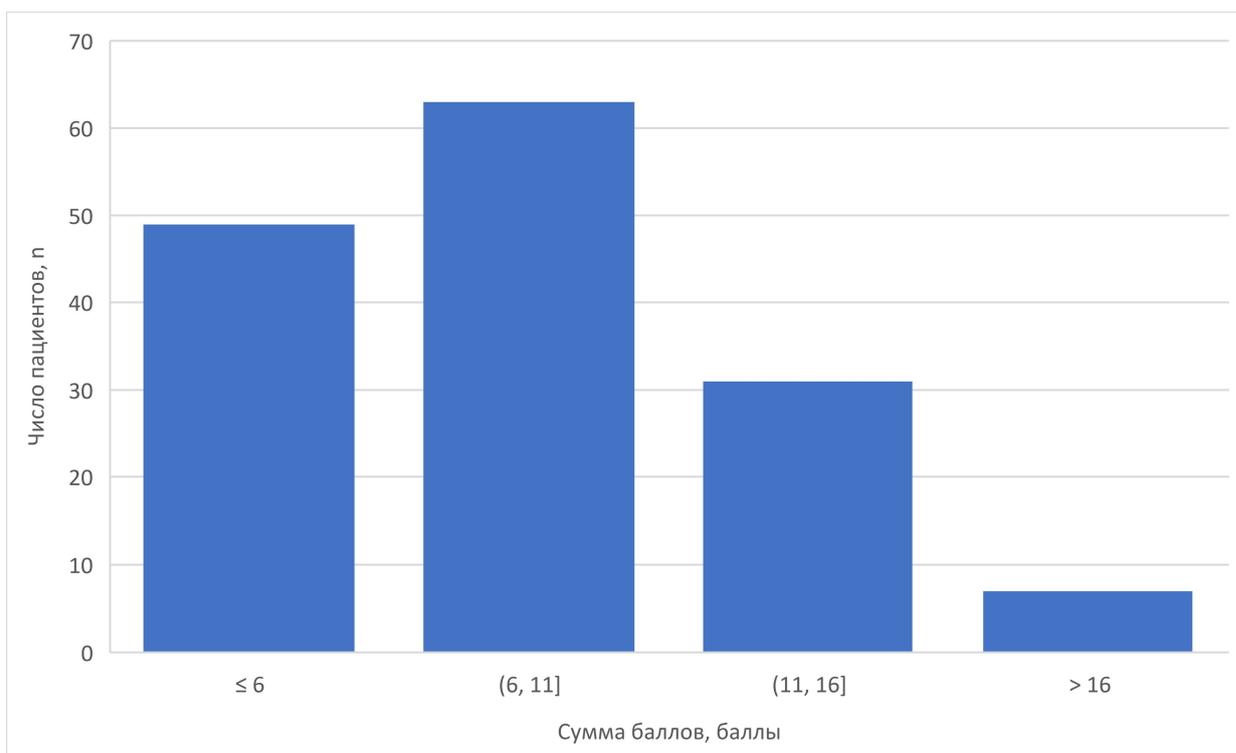


Рисунок 4 - Распределение пациентов по сумме баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS

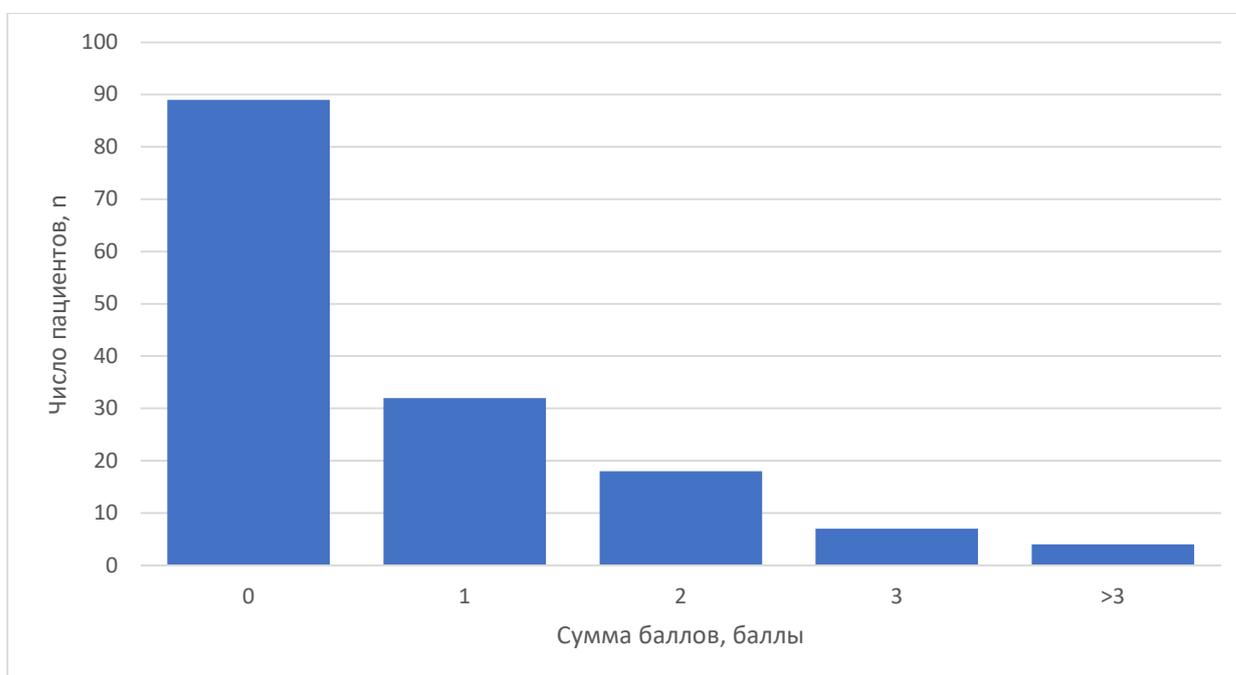


Рисунок 5 - Распределение пациентов по сумме баллов в разделе «Дифференциальные симптомы» ACSS

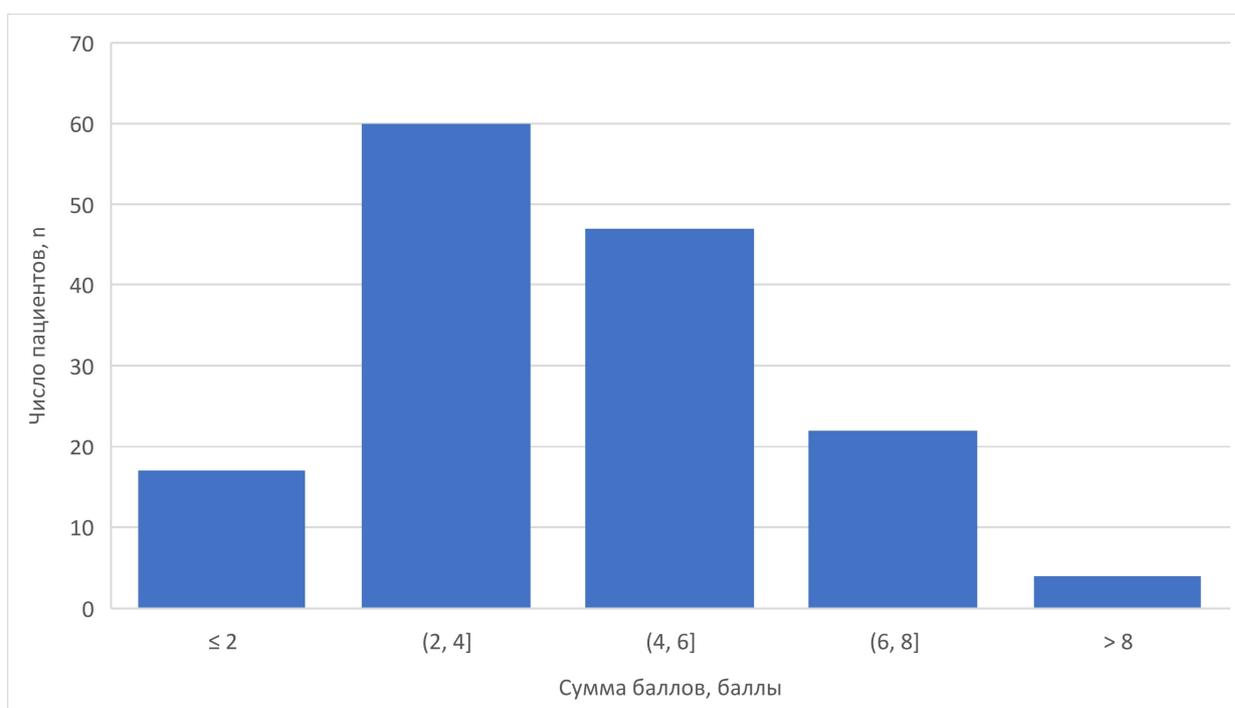


Рисунок 6 - Распределение пациентов по сумме баллов в разделе «Качество жизни» ACSS

Согласно Рисунку 4, 101 пациент (67,3%) имеет сумму баллов более 6 в разделе «Типичные симптомы» ACSS, что свидетельствует о выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания. По данным Рисунка 5, у 61 женщины (40,7%) имеется 1 и более баллов в разделе «Дифференциальные симптомы» ACSS, что свидетельствует о необходимости проведения дополнительных методов исследования и дифференциальной диагностики для определения верной тактики лечения. Как известно, при наличии расстройств мочеиспускания существенно снижается качество жизни женщин и страдает их социальная активность, что подтверждается данными из Рисунка 6. Выявлено, что у 133 пациентов (88,7%) сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS выше 3 баллов.

При объективизации симптомов с помощью опросника ACSS отмечено, что зачастую жалобы на учащенное мочеиспускание не соответствуют действительности и число актов мочеиспускания в течение суток не превышает 8.

Дневники мочеиспускания заполнялись 32 пациентами с первичным подозрением на наличие СБМП/ИЦ. Выявлены следующие данные: размах объема мочи за 1 акт мочеиспускания составил от 20 до 180 мл, размах числа неотложных позывов составил от 1 до 9 за 1 сутки, среднее число актов мочеиспускания за 1 сутки – $13,83 \pm 1,63$, среди них среднее число актов мочеиспускания за ночь – $4,95 \pm 0,94$.

В ходе сбора анамнеза заболевания было отмечено, что у 80 пациентов (53,3%) проводились многократные курсы антибактериальной терапии без значимого эффекта. Среди антибактериальных препаратов наиболее часто назначались фосфомицин, а также препараты из следующих групп: фторхинолоны, нитрофураны, цефалоспорины и пенициллины.

Гинекологические заболевания и вирусные инфекции, выявленные из анамнеза женщин с расстройствами мочеиспускания, представлены в Таблице 3 и Таблице 4. Диагнозы аногенитального герпеса и папилломавирусной инфекции были подтверждены с помощью молекулярно-генетических методов исследования клинического материала.

Таблица 3 - Гинекологические заболевания в анамнезе

Заболевание	Количество пациентов, n	Частота, %
Эндометриоз	11	7,3
Хламидиоз	5	3,3
Миома матки	5	3,3
Воспалительные заболевания органов малого таза	5	3,3
Синдром поликистозных яичников	2	1,3

Таблица 4 - Вирусные инфекции в анамнезе

Заболевание	Количество пациентов, n	Частота, %
Аногенитальный герпес	13	8,7
Опоясывающий герпес	6	4,0
Коронавирусная инфекция	6	4,0
Папилломавирусная инфекция	3	2,0

Как видно из Таблиц 3 и 4, аногенитальный герпес (n=13; 8,7%), эндометриоз (n = 8; 5,3%) и хламидиоз (n = 5; 3,3%) наиболее часто встречаются в анамнезе у женщин с нарушениями мочеиспускания. Следует отдельно отметить, что 11 женщин (7,3%) связывали обострения заболевания с очередным половым актом. Что касается коронавирусной инфекции, то известно, что число выявленных случаев данной инфекции существенно занижено в связи с недостаточным тестированием населения [162]. В связи с этим сложно достоверно оценить связь между недавно перенесенной коронавирусной инфекцией и развитием стойких расстройств мочеиспускания.

Результаты гинекологического осмотра женщин представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Результаты гинекологического осмотра женщин с расстройствами мочеиспускания

Изменение	Количество пациентов, n	Частота, %
Кондиломатоз влагалища	35	23,3
Вульвовагинальная атрофия	34	22,7
Гиперемия, везикулезные элементы на гиперемированном основании, эрозии с ярко-красным ободком в области вульвы, клитора, влагалища, шейки матки и перианальной области	17	11,3
Выделения из влагалища	13	8,7
Опущение органов малого таза в том числе:	7	4,7
Цистоцеле	3	2,0
Утероцеле	3	2,0
Ректоцеле	1	0,7
Влагалищная эктопия уретры	4	2,7
Эрозия шейки матки	4	2,7
Спазм мышц тазового дна при пальпации стенок влагалища	3	2,0
Полип уретры	2	1,3
Болезненность при пальпации триггерных точек <i>m. piriformis</i> и <i>m. obturatorius int.</i>	2	1,3
Влагалищная эктопия устья мочеточника	1	0,7
Варикоз вен больших половых губ	1	0,7
Болезненность при пальпации триггерных точек влагалища	1	0,7

Как следует из Таблицы 5, наиболее часто выявлялся кондиломатоз влагалища ($n = 35$, 23,7%), что свидетельствует о наличии активной папилломавирусной инфекции. Вульвовагинальная атрофия, выявленная у 34

женщин (22,3%), говорит о наличии эстрогенового дефицита, а у женщин в менопаузе – о развитии генитоуринарного менопаузального синдрома. Очаги гиперемии, везикулезные элементы на гиперемированном основании, а также эрозии с красным ободком как элемент разрешения активного процесса в области вульвы, клитора, влагалища, шейки матки и перианальной области являются признаками аногенитального герпеса (n = 17; 11,3%). Признаки вагинизма (спазм мышц тазового дна при пальпации стенок влагалища) выявлены у 3 женщин (2,0%). Болезненность при пальпации триггерных точек *m. piriformis* и *m. obturatorius int.*, выявленная у 2 женщин (1,3%), является признаком компрессии пудендального нерва и свидетельствует о развитии нейропатии *n. pudendus*. Варикоз вен больших половых органов как проявление варикозного расширения вен малого таза отмечен у 1 женщины (0,7%).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Лабораторные методы исследования

По данным клинического и биохимического анализов крови, показатели, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса, были в пределах нормы. К таким показателям относятся: число лейкоцитов в 1 литре крови, лейкоцитарная формула, СОЭ, С-реактивный белок. У женщин с признаками геморрагического цистита отклонения в показателях коагулограммы отсутствовали.

Согласно данным клинического анализа мочи, у 71 женщины (47,3%) не выявлено никаких отклонений, а у 79 женщин (52,6%) выявлено 1 и более отклонений. Удельный вес мочи у женщин с нарушениями мочеиспускания колебался в пределах от 1,008 г/л до 1,025 г/л. Гиалиновые цилиндры и клетки плоского эпителия не были выявлены ни у одного пациента. Остальные изменения показателей клинического анализа мочи представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Изменения в клиническом анализе мочи у женщин с нарушениями мочеиспускания

Выявленные изменения	Количество пациентов, n	Частота, %
Лейкоцитурия	55	36,7
Эритроцитурия	34	22,7
Бактериурия	28	18,7
Нитриты в моче	18	12,0
Протеинурия	9	6,0
Кристаллы оксалата кальция в моче	5	3,3
Слизь в моче	2	1,3
Кетоновые тела в моче	2	1,3
Уробилиноген в моче	1	0,7

Как видно из Таблицы 6, наиболее часто отмечались лейкоцитурия (n = 55; 36,7%), эритроцитурия (n = 34; 22,7%) и бактериурия (n = 28; 18,7%). Лейкоцитурия и бактериурия свидетельствуют в пользу наличия инфекции мочевых путей, в то время как эритроцитурия может являться признаком широкого спектра урологических заболеваний.

Данные бактериологического исследования мочи позволили обнаружить, что у 82 женщин (54,7%) с нарушениями мочеиспускания посев мочи стерильный. Отсутствие бактериального возбудителя может быть связано как с отсутствием бактериальной инфекции мочевых путей, так и с предшествующей антибактериальной терапией. У 68 женщин (45,3%) были выявлены те или иные бактерии в диагностически значимых титрах. Выявленные микроорганизмы и частота их встречаемости представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Частота встречаемости различных бактерий среди женщин с нарушениями мочеиспускания и положительным посевом мочи

Бактериальный возбудитель ИМП	Количество пациентов, n	Частота, %
<i>Escherichia coli</i>	39	51,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	18,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	18,4
<i>Proteus mirabilis</i>	4	5,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2,7
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1,3
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	1,3
<i>Acinetobacter junii</i>	1	1,3

Как видно из Таблицы 7, *E. coli* (n = 39; 51,3%), *Kl. pneumoniae* (n = 14; 18,4%) и *Ent. faecalis* (n = 14; 18,4%) наиболее часто выявлялись у женщин с бактериурией и нарушенным мочеиспусканием. Эти результаты соотносятся с результатами многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018», где доказано, что в этиологической структуре инфекций мочевых путей основную роль играют представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *E. coli* и *Kl. pneumoniae* [19].

По данным ПЦР-диагностики соскобов из уретры и цервикального канала были выявлены следующие вирусные агенты: ВПГ 2 типа (n = 3), вирус Эпштейна-Барр (n = 8), цитомегаловирус (n = 7) и вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска (n = 14). При этом два и более вирусных агента в одном соскобе выявлено у 3 женщин. Небольшое число положительных тестов связано с тем, что к моменту проведения прямых диагностических методов успевают развиться вирус-специфический иммунный ответ, что и приводит к отрицательным результатам тестов. Пациенты поступали в клинику по прошествии 6 и более месяцев от начала заболевания, в основном после нескольких безуспешных курсов антибактериальной терапии. *Neisseria*

gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis и Trichomonas vaginalis у пациентов с нарушениями мочеиспускания при исследовании соскобов из уретры и цервикального канала отсутствовали.

Исследование биоценоза урогенитального тракта с определением количества лактобактерий, факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, грибов рода Candida и представителей класса Mycoplasma²

Биоценоз урогенитального тракта был изучен у 89 женщин с нарушениями мочеиспускания. Медиана возраста женщин, которым было выполнено данное исследование, составила 36 [27; 41] лет. Нормоценоз урогенитального тракта отмечен только у 28 пациентов (31,5%), а дисбиоз урогенитального тракта – у 61 (68,5%). Сводные данные пациентов с нормоценозом и дисбиозом урогенитального тракта представлены в Таблице 8.

² Предварительные результаты опубликованы в статье: Косова, И. В. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / И. В. Косова, В. А. Барсегян, Л. А. Синякова [и др.] // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 34-41.

Таблица 8 - Характеристика женщин с нарушениями мочеиспускания с нормоценозом и дисбиозом урогенитального тракта

Показатели	Нормоценоз урогенитального тракта (n = 28)	Дисбиоз урогенитального тракта (n = 61)	p-критерий
Возраст, лет	34,5 [27; 38,25]	36 [26; 48]	0,30 ^a
Длительность заболевания, мес.	25 [18; 50]	30 [12; 55]	0,85 ^a
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	7 [5; 10,25]	9 [8; 12]	0,02 ^a
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	4 [2; 6]	4 [4; 6]	0,41 ^a
Лейкоцитурия (n, %)	7 (25,0%)	25 (41,0%)	0,14 ^b
Эритроцитурия (n, %)	4 (14,3%)	7 (11,5%)	0,71 ^b
Положительный посев мочи (n, %)	11 (39,3%)	29 (47,5%)	0,47 ^b

^aДля вычисления p-критерия использовался критерий Манна-Уитни

^bДля вычисления p-критерия использовался Хи-квадрат Пирсона

Данные из Таблицы 8 указывают на то, что выраженность симптомов заболевания у пациентов с дисбиозом урогенитального тракта, о чем свидетельствует сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS, достоверно выше, чем у пациентов с нормоценозом ($p < 0,05$). Частота выявления лейкоцитурии и эритроцитурии, а также наличие положительного бактериального посева мочи также выше у пациентов с дисбиозом урогенитального тракта, чем у пациентов с нормоценозом. Полученные значения p-критерия выше 0,05, вероятно, связаны с небольшим объемом сравниваемых выборок. Результаты зарубежных исследований подтверждают, что бактериальный вагиноз ассоциирован с более высоким риском развития бактериальных инфекций мочевых путей [10;163].

Изменения микрофлоры урогенитального тракта, выявленные у женщин с расстройствами мочеиспускания, отражены в Таблице 9.

Таблица 9 - Нарушения микрофлоры урогенитального тракта у женщин с нарушениями мочеиспускания

Нарушение	Количество пациентов (n = 89)	Частота, %
Увеличение числа облигатно-анаэробных микроорганизмов, в том числе:	40	44,9
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	26	29,2
Снижение числа представителей Lactobacillus spp.	32	36,0
Увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов	23	25,8
Увеличение числа представителей класса Mycoplasma, в том числе:	23	25,8
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	23	25,8
Mycoplasma hominis	1	1,1
Увеличение числа представителей Candida spp.	7	7,9

Как свидетельствуют данные из Таблицы 9, изменения микрофлоры урогенитального тракта довольно часто сопровождают нарушения мочеиспускания у женщин. Чаще всего эти изменения носят сочетанный характер (67,2%, n = 41), то есть у одной пациентки сочетаются различные изменения микробиоценоза. Изолированно отдельные нарушения микрофлоры урогенитального тракта были выявлены только у 32,8% пациентов (n = 20).

В зависимости от тяжести этих изменений, дисбиоз урогенитального тракта можно подразделить на умеренный и выраженный. Среди женщин с нарушениями мочеиспускания выраженная степень дисбиоза урогенитального

тракта была выявлена значительно чаще (62,3%; $n = 38$), чем умеренная (37,7%; $n = 23$). Зарегистрированы корреляционные связи между наличием/отсутствием дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ($r = 0,25$; $p = 0,02$), а также между степенью дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ($r = 0,27$; $p = 0,01$).

Известно, что у женщин в менопаузе в связи с дефицитом эстрогенов снижается число представителей spp. *Lactobacillus* в микрофлоре урогенитального тракта, что приводит к активизации и увеличению числа факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов. В таблице 10 представлена характеристика двух групп женщин с нарушениями мочеиспускания: первая – женщины в репродуктивном периоде ($n = 67$), вторая – женщины в пери- и постменопаузальных периодах ($n = 22$).

Таблица 10 - Характеристика женщин с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах

Показатели	Женщины в репродуктивном периоде (n = 67)	Женщины в пери- и постменопаузальном периодах (n = 22)	p-критерий
Возраст, лет	32 [25; 36]	56 [51,25; 65,5]	<0,00001 ^a
Длительность заболевания, мес.	33 [15; 57]	24,5 [11,25; 41]	0,26 ^a
Дисбиоз урогенитального тракта (n, %)	42 (62,7%)	19 (86,4%)	0,04 ^b
В том числе:			
Умеренный (n, %)	21 (31,3%)	2 (9,0%)	0,04 ^b
Выраженный (n, %)	21 (31,3%)	17 (77,3%)	0,0002 ^b
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	8 [6; 10]	11 [8,25; 14]	0,009 ^a
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	4 [3; 5]	5 [4; 6]	0,13 ^a
Лейкоцитурия (n, %)	22 (32,8%)	10 (45,5%)	0,28 ^b
Эритроцитурия (n, %)	9 (13,4%)	4 (18,2%)	0,58 ^b
Положительный посев мочи (n, %)	30 (44,8%)	10 (45,5%)	0,96 ^b

^aДля вычисления p-критерия использовался критерий Манна-Уитни

^bДля вычисления p-критерия использовался Хи-квадрат Пирсона

Как свидетельствуют данные Таблицы 10, дисбиоз урогенитального тракта встречается у пациентов в пери- и постменопаузальных периодах значительно чаще, чем у пациентов в репродуктивном периоде (86,4% против 62,7%). У 77,3% пациентов в пери- и постменопаузальных периодах с нарушениями мочеиспускания отмечена именно выраженная степень дисбиоза урогенитального тракта против 31,3% пациентов в репродуктивном периоде. В ходе исследования было обнаружено, что женщины в пери- и

постменопаузальном периодах имеют более выраженные нарушения мочеиспускания, чем женщины в репродуктивном периоде ($p = 0,009$). Частота выявления эритроцитурии, лейкоцитурии и положительного бактериального посева мочи среди женщин с нарушениями мочеиспускания в пери- и постменопаузальном периодах и репродуктивном периоде достоверно не отличается.

Изменения микрофлоры урогенитального тракта, выявленные у женщин в репродуктивном периоде ($n = 67$) представлены в Таблице 11, а у женщин в пери- и постменопаузальном периодах ($n = 22$) – в Таблице 12.

Таблица 11 - Нарушения микрофлоры урогенитального тракта у женщин с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном периоде

Нарушение	Количество пациентов ($n = 67$)	Частота, %
Увеличение числа облигатно-анаэробных микроорганизмов, в том числе:	24	35,8
Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.	15	22,4
Увеличение числа представителей класса Mycoplasma, в том числе:	19	28,4
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	19	28,4
Mycoplasma hominis	1	1,5
Снижение числа представителей Lactobacillus spp.	16	23,9
Увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов	14	20,9
Увеличение числа представителей Candida spp.	7	10,4

Таблица 12 - Нарушения микрофлоры урогенитального тракта у женщин с нарушениями мочеиспускания в пери- и постменопаузальных периодах

Нарушение	Количество пациентов (n = 22)	Частота, %
Увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов	19	86,4
Снижение числа представителей <i>Lactobacillus</i> spp.	16	72,7
Увеличение числа облигатно-анаэробных микроорганизмов, в том числе:	16	72,7
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	11	50,0
Увеличение числа представителей класса <i>Mycoplasma</i> , в том числе:	4	18,2
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	4	18,2
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-
Увеличение числа представителей <i>Candida</i> spp.	-	-

Как видно из Таблиц 11 и 12, у женщин с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном периоде наиболее часто отмечается увеличение числа облигатно-анаэробных микроорганизмов (35,8%) и увеличение числа представителей класса *Mycoplasma* (28,4%), тогда как у женщин в пери- и постменопаузальном периодах увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов (86,4%) и снижение числа представителей *Lactobacillus* spp. (72,7%) занимают лидирующие позиции среди нарушений микрофлоры урогенитального тракта.

Иммуноферментный анализ крови

Иммуноферментный анализ с целью определения IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, IgM и IgG к вирусу ветряной оспы, IgM и IgG к VCA вируса Эпштейна-Барр, IgG к EA и EBNA вируса Эпштейна-Барр, а также IgM и IgG к цитомегаловирусу был выполнен 73 пациентам. Медиана возраста женщин, которым было выполнено данное исследование, составила 35 [27; 41] лет. Медианы уровней IgG к ВПГ 1 и 2 типа, IgG к вирусу Варицелла-Зостер, IgG к VCA и EBNA ВЭБ и IgG к ЦМВ у женщин с нарушениями мочеиспускания представлены в Таблице №13.

Таблица 13 - Медианы с интерквартильными интервалами для уровней IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа, IgG к вирусу Варицелла-Зостер, IgG к VCA и EBNA вируса Эпштейна-Барр и IgG к цитомегаловирусу у женщин с нарушениями мочеиспускания

Показатель	Me [Q1; Q3]
IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов	8,22 [1,8; 19,2] КП
IgG к вирусу Варицелла-Зостер	332,3 [148; 843] МЕ/л
IgG к VCA вируса Эпштейна-Барр	250 [105; 750] Ед/мл
IgG к EBNA вируса Эпштейна-Барр	140,2 [57,1; 384,0] Ед/мл
IgG к цитомегаловирусу	123 [43,4; 224,6] Ед/мл

Положительный IgM к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов был выявлен у 3 пациентов (4,1%), а IgM к вирусу Варицелла-Зостер – у 1 пациента (1,4%). Показатели IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов и к вирусу ветряной оспы представлены в Таблице 14 и на Рисунках 7 и 8.

Таблица 14 - Показатели IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов и вирусу Варицелла-Зостер у женщин с нарушениями мочеиспускания

Показатель	Отрицательный	Положительный	Положительный (x4)
IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов	9 (12,3%)	64 (87,7%)	42 (57,5%)
IgG к вирусу Варицелла-Зостер	14 (19,2%)	59 (80,8%)	30 (41,1%)

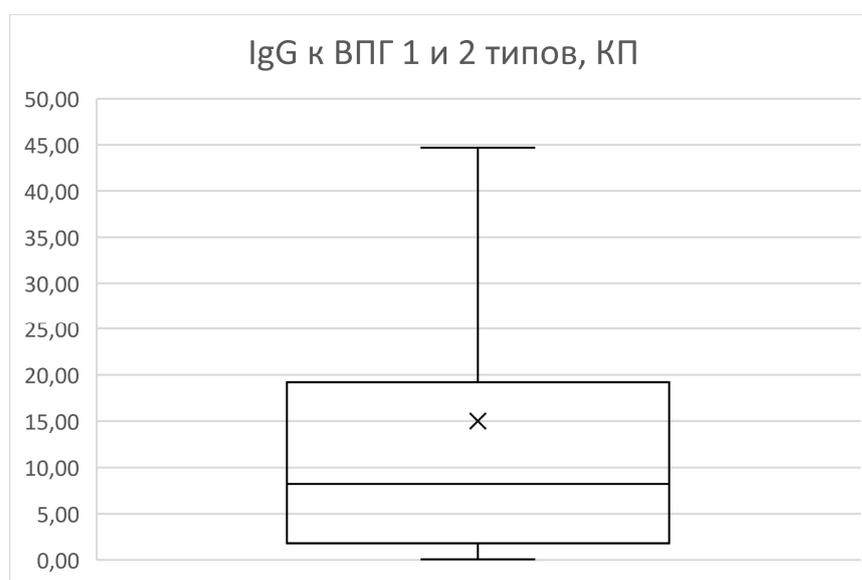


Рисунок 7 - Уровни IgG к ВПГ 1 и 2 типов у женщин с нарушениями мочеиспускания

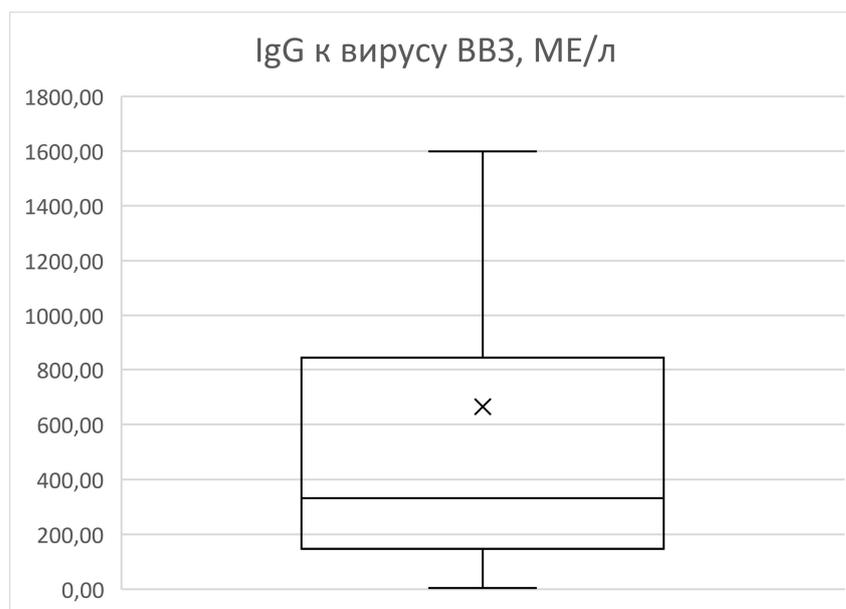


Рисунок 8 - Уровни IgG к вирусу Варицелла-Зостер у женщин с нарушениями мочеиспускания

Как видно из Таблицы 14, у большинства пациентов с нарушениями мочеиспускания выявлены положительные IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (64/73; 87,7%) и к вирусу Варицелла-Зостер (59/73, 80,8%). Четырехкратное повышение титров IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов и к вирусу Варицелла-Зостер, свидетельствующее о высокой антигенной стимуляции организма данными вирусами и, как следствие, о хроническом характере вирусной инфекции [161], выявлено у 57,5% и у 41% пациентов, соответственно. По результатам корреляционного анализа выявлена слабая корреляция между уровнями IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ($r = 0,23$; $p = 0,05$).

Данные ИФА IgM к VCA вируса Эпштейна-Барр, а также IgG к VCA, EA, EBNA вируса Эпштейна-Барр представлены в Таблице 15 и на Рисунках 9 и 10.

Таблица 15 - Данные серологического исследования на вирус Эпштейна-Барр у женщин с нарушениями мочеиспускания

Показатель	Положительный	Отрицательный
IgM к VCA ВЭБ	3 (4,1%)	70 (95,9%)
IgG к VCA ВЭБ	70 (95,9%)	3 (4,1%)
IgG к EA ВЭБ	5 (6,8%)	68 (93,2%)
IgG к EBNA ВЭБ	61 (83,6%)	12 (16,4%)

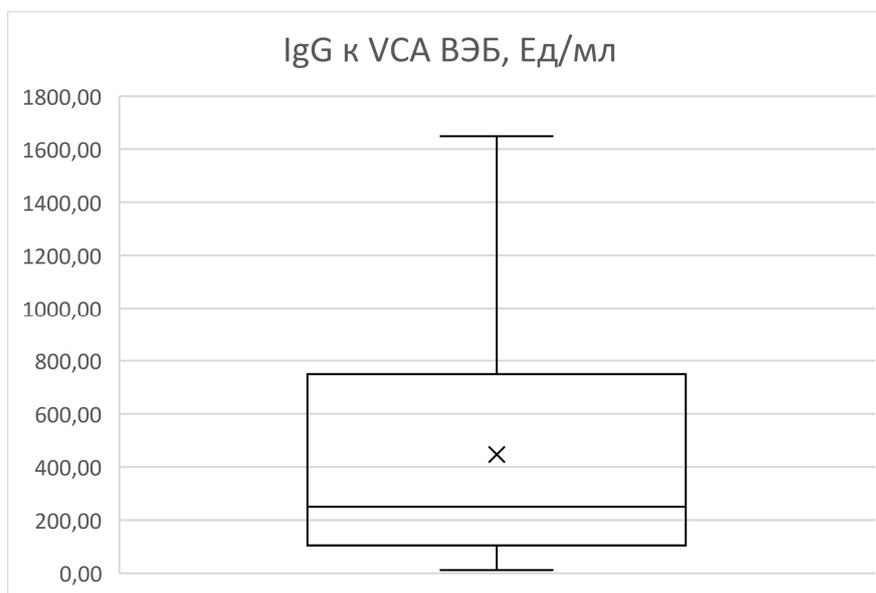


Рисунок 9 - Уровни IgG к VCA вируса Эпштейна-Барр у женщин с нарушениями мочеиспускания

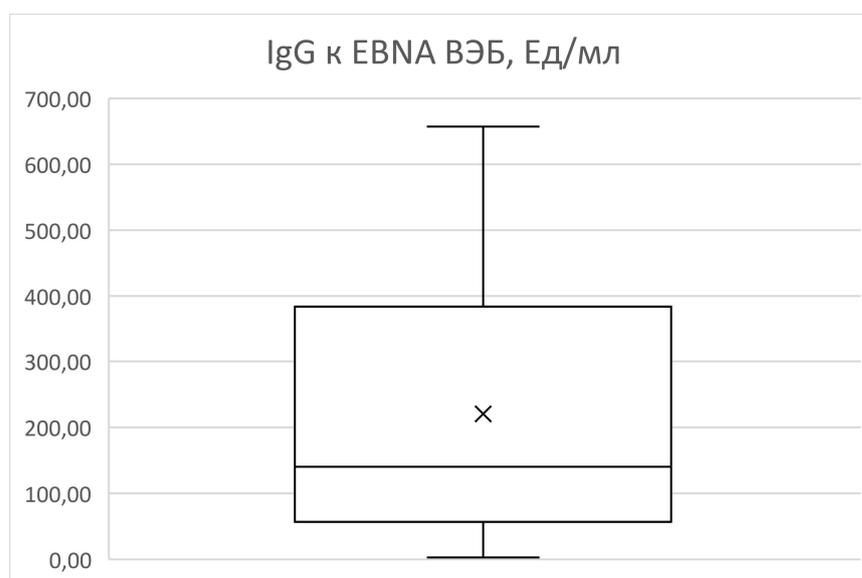


Рисунок 10 - Уровни IgG к EBNA вируса Эпштейна-Барр у женщин с нарушениями мочеиспускания

Острая инфекция вирусом Эпштейна-Барр, определяемая при положительных anti-EBV IgM-VCA и anti-EBV IgG-VCA с отрицательным anti-EBV IgG-EBNA, отмечена у 3 женщин (4,1%). Недавняя инфекция вирусом Эпштейна-Барр, характеризующаяся отрицательными anti-EBV IgM-VCA и anti-EBV IgG-EBNA и положительным anti-EBV IgG-VCA, выявлена у 9 женщин (12,3%). Инфекция вирусом Эпштейна-Барр в прошлом, характеризующаяся положительными anti-EBV IgG-VCA и anti-EBV IgG-EBNA и отрицательным anti-EBV IgM-VCA, отмечена у 59 пациентов (80,8%). У 2 женщин (2,7%) отсутствовали какие-либо серологические признаки инфекции Эпштейна-Барр.

Положительный IgM к цитомегаловирусу отмечен у 5 женщин (6,8%) с нарушениями мочеиспускания, а положительный IgG к цитомегаловирусу – у 60 женщин (82,2%). Уровни IgG к цитомегаловирусу у женщин с нарушениями мочеиспускания представлены на Рисунке 11.

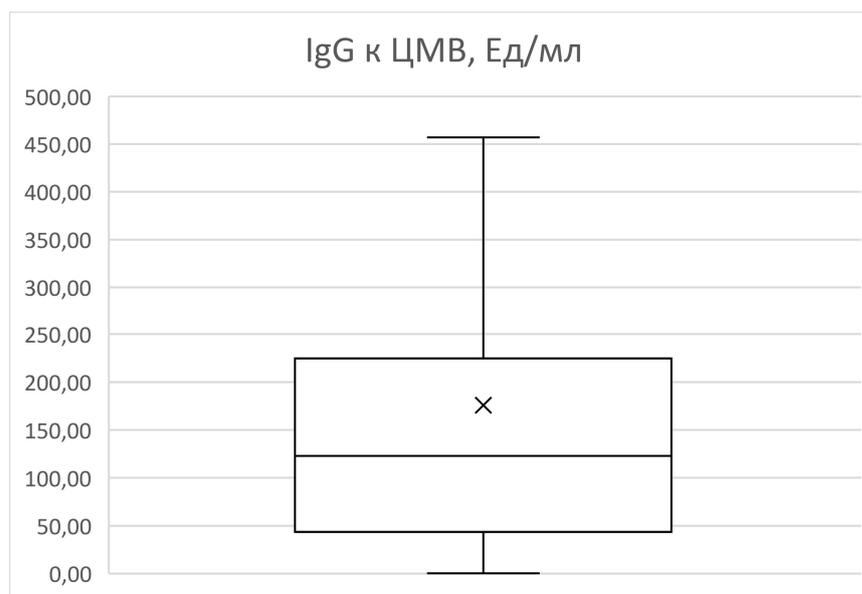


Рисунок 11 - Уровни IgG к цитомегаловирусу у женщин с нарушениями мочеиспускания

Суммируя вышесказанное, различные вирусные инфекции урогенитального тракта в активной фазе были выявлены у 46,0% пациентов ($n = 69$) с нарушениями мочеиспускания. На момент первичного осмотра видимые клинические проявления аногенитального герпеса и папилломавирусной инфекции были зафиксированы у 11,3% ($n = 17$) и 23,3% ($n = 35$) пациентов с нарушениями мочеиспускания, соответственно.

ПЦР-диагностика соскобов из уретры и шейки матки позволила дополнительно выявить аногенитальный герпес у 2 пациентов (1,3%) и активную цитомегаловирусную инфекцию у 7 пациентов (4,7%). У одного пациента по результатам гистологического исследования биоптата мочевого пузыря выявлены ЦМВ-инфицированные клетки с характерным видом «совиного глаза». Таким образом, суммарно у 12,7% женщин с нарушениями мочеиспускания ($n = 19$) выявлен аногенитальный герпес, а у 5,3% женщин ($n = 8$) диагностирована цитомегаловирусная инфекция.

На основании характерной клинической картины (боли и везикулезные элементы на эритематозном основании вдоль пораженного дерматома)

опоясывающий герпес диагностирован у 3 пациентов с нарушениями мочеиспускания (2,0%). *Zoster sine herpette* («зостер без герпеса»), представляющий собой реактивацию вируса Варицелла-Зостер без кожных проявлений с характерными болями и нарушениями мочеиспускания, был выявлен у 2 пациентов (1,3%). Положительный IgM к вирусу Варицелла-Зостер и/или 4-кратное превышение титров IgG к вирусу Варицелла-Зостер над базовым уровнем (110 МЕ/л) подтверждают выставленный диагноз.

Выявление ВЭБ-положительных соскобов из уретры и шейки матки позволило диагностировать активную Эпштейн-Барр вирусную инфекцию у 5,3% женщин с нарушениями мочеиспускания (n=8).

4.2. Инструментальные методы исследования³

Цистоскопия была выполнена 70 женщинам с расстройствами мочеиспускания, из них ТУР-биопсия мочевого пузыря была проведена 47 женщинам. Цистоскопическая картина без патологических изменений отмечена у 6 пациентов (8,6%). Изменения, выявленные в ходе цистоскопии, представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Изменения у женщин с нарушениями мочеиспускания, выявленные в ходе цистоскопии

Изменения	Количество пациентов, n	Частота, %
Гиперемия слизистой оболочки с инъекцией сосудов	34	48,6
Белесоватые бляшки по типу лейкоплакии	22	31,4
Петехиальные кровоизлияния слизистой оболочки (гломеруляции)	20	28,6
Линейные разрывы слизистой оболочки по типу «плачущего пузыря»	10	14,3
Снижение емкости мочевого пузыря	10	14,3
Доброкачественное образование мочевого пузыря	3	4,3
Инкрустация слизистой оболочки	3	4,3
Эндометриоз мочевого пузыря	2	2,9
Склероз шейки мочевого пузыря и уретры	2	2,9
Рубцы слизистой оболочки после предыдущей электрокоагуляции	2	2,9
Гуннеровские язвы	1	1,4

³ Предварительные данные опубликованы в статье: Косова, И. В. Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин / И. В. Косова, В. А. Барсегян, О. Б. Лоран [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 7. – С. 451-455.

Как видно из Таблицы 16, наиболее часто в цистоскопической картине пациентов с нарушениями мочеиспускания отмечалось следующее: гиперемия слизистой оболочки мочевого пузыря с инъекцией сосудов (n = 34; 48,6%), белесоватые бляшки по типу лейкоплакии (n = 22; 31,4%) и петехиальные кровоизлияния слизистой оболочки мочевого пузыря – гломеруляции (n = 20; 28,6%). В 100% случаев изменения по типу лейкоплакии выявлялись в области треугольника Лъето.

Линейные разрывы слизистой оболочки мочевого пузыря по типу «плачущего пузыря» (n = 10; 14,3%) регистрировались после выполнения сеанса гидробужирования, во время которого под анестезией осуществляется наполнение мочевого пузыря физиологическим раствором под давлением 80–100 см. вод. ст. в течение 2–3 мин. Вышеописанная цистоскопическая картина характерна для склероза подслизистого слоя мочевого пузыря.

У 3 пациентов (4,3%) выявлены доброкачественные образования - папилломы мочевого пузыря.

Гистологические изменения стенки мочевого пузыря, выявленные в ходе исследования биоптатов мочевого пузыря, представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Гистологические изменения в биоптатах мочевого пузыря у женщин с нарушениями мочеиспускания

Изменение	Количество пациентов, n	Частота, %
Плоскоклеточная метаплазия с фокусами паракератоза	20	42,6
Лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя	17	36,2
Смешанно-клеточная инфильтрация подслизистого слоя	12	25,5
Склероз подслизистого слоя	12	25,5
Полнокровие сосудов подслизистого слоя	11	23,4
Койлоцитоз	7	14,9
Железы эндометриоидного типа	2	4,3
Уротелиальная папиллома	2	4,3
Некротические изменения стенки мочевого пузыря	2	4,3
Кальцинаты слизистой оболочки	2	4,3
Крупные клетки с ядрами по типу «совиный глаз»	1	2,1

Как следует из результатов гистологического исследования, наиболее часто регистрировались плоскоклеточная метаплазия с очагами паракератоза (n = 20; 42,6%) и лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя (n = 17; 36,2%). Койлоцитоз (n = 7; 14,9%) свидетельствует об инфицированности клеток вирусом папилломы человека. Крупные клетки с ядрами по типу «совиный глаз», отмеченные у одного пациента, являются патогномичным признаком активной цитомегаловирусной инфекции. Цистоскопически выявленные эндометриоидные инфильтраты и папилломы мочевого пузыря были подтверждены гистологически.

Иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите и синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите⁴

Взаимодействие рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) со своими лигандами (PD-L1 и PD-L2), конкурируя со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28, играет важную роль в регуляции иммунного ответа [164;165]. PD-1 является одним из важнейших ингибиторных рецепторов, экспрессируемых на Т-лимфоцитах во время их активации [165]. При взаимодействии PD-1 со своими лигандами PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273) снижается активность Т-клеточного рецептора (TCR), что приводит к снижению пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и, в конечном счете, к активации апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов и ингибированию апоптоза регуляторных Т-лимфоцитов [165;166]. PD-L1 является трансмембранным белком, который экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, НК-клетках, дендритных клетках, эндотелиальных гемопоэтических эпителиальных клетках [167]. Таким образом, взаимодействие PD-1 со своими лигандами осуществляет функцию контроля между физиологическим иммунным ответом и иммунопатологией и способствует поддержанию «иммунного гомеостаза».

На сегодняшний день доказано, что опухолевые клетки используют взаимодействие PD-1/PD-L1 для ускользания от иммунного ответа [164-167]. Повышенная экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками отмечена при раке молочной железы, раке легких, раке желудка, раке поджелудочной железы раке мочевого пузыря и других злокачественных заболеваниях [165-169]. Однако последние исследования демонстрируют наличие повышенной экспрессии PD-L1

⁴ Предварительные результаты опубликованы в абстракте: Kosova, I. Expression of programmed death ligand-1 in the urothelium in nonbacterial chronic cystitis and bladder cancer / I. Kosova, V. Barsegian, L. Sinyakova [et al.] // European Urology. – 2023. – Vol. 83. – Suppl. 1. – P. S1029.

при незлокачественных заболеваниях, таких как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, герпесвирусные инфекции и инфекции, ассоциированные с биоматериалами [166;170-172]. Выявлены корреляционные связи между длительным выраженным воспалением в тканях и экспрессией PD-L1 при незлокачественных заболеваниях [166;171;172]. По нашему мнению, изучение роли PD-L1 в развитии небактериального хронического цистита и СБМП/ИЦ позволит лучше понять патофизиологию заболеваний. Таким образом, целями нашего исследования были оценка и сравнение экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите и СБМП/ИЦ.

Сводные данные по пациентам с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ, которым было выполнено иммуногистохимическое исследование, представлены в Таблице 18.

Таблица 18 - Характеристика женщин с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ

Показатели	Небактериальный хронический цистит (n = 10)	СБМП/ИЦ (n = 10)	р-критерий
Возраст, лет	31,3±4,2	39,1±6,9	0,07 ^a
Длительность заболевания, мес.	47,3±17,1	55,7±29,1	0,63 ^a
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	7 [6,25; 8,75]	8 [7; 10,75]	0,36 ^b
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	3,5 [3; 4,75]	5,5 [4; 6,75]	0,89 ^b
Выраженность воспалительной инфильтрации (n, %)	Слабая – 4 (40%) Умеренная – 3 (30%) Сильная – 3 (30%)	Слабая – 8 (80%) Умеренная – 2 (20%) -	- - -
Положительная экспрессия PD-L1 в тканях (n, %)	7 (70%)	1 (10%)	0,006 ^c
В том числе:			
Слабая (≥1% и <5%)	4 (40%)	1 (10%)	-
Умеренная (≥5% и <10%)	-	-	-
Выраженная (≥10%)	3 (30%)	-	-

^aДля вычисления р-критерия использовался Т-критерий Стьюдента

^bДля вычисления р-критерия использовался критерий Манна-Уитни

^cДля вычисления р-критерия использовался Хи-квадрат Пирсона

Как свидетельствуют данные из Таблицы 18, в биоптатах мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом отмечена положительная экспрессия PD-L1 в 70% случаев, тогда как у пациентов с СБМП/ИЦ – только в 10%.

Следует отметить, что среди пациентов с небактериальным хроническим циститом у 5 пациентов (50%) выявлена папилломавирусная инфекция: у 4 пациентов диагностирован кондиломатоз влагалища, а у 1 пациента

гистологически верифицирована папиллома мочевого пузыря. Аногенитальный герпес клинически был выявлен у 3 пациентов (30%). ВЭБ-положительные соскобы из уретры выявлены у 2 пациентов (20%). Итого, вирусные инфекции урогенитального тракта выявлены у 8 пациентов с небактериальным хроническим циститом (80%).

На Рисунке 12 продемонстрирована слабая экспрессия PD-L1 в иммунных клетках у пациента с небактериальным хроническим циститом и папилломавирусной инфекцией, а на Рисунке 12 показана умеренная экспрессия PD-L1 в иммунных клетках у пациента с небактериальным хроническим циститом и аногенитальным герпесом.

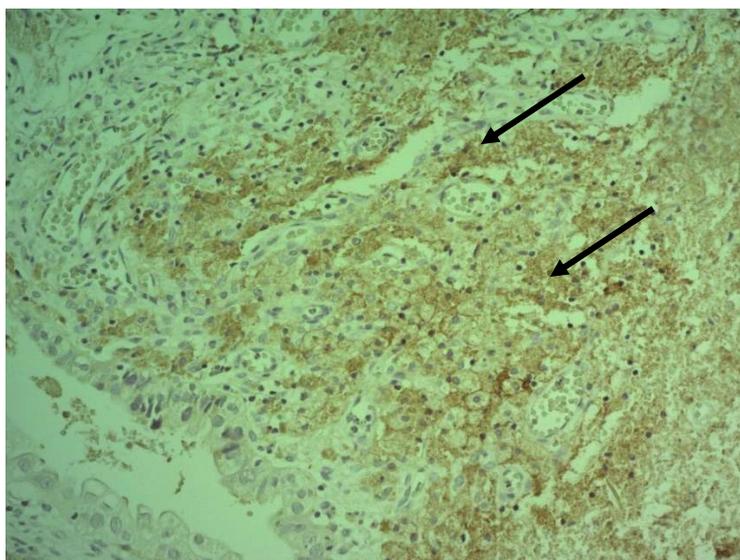


Рисунок 12 - Слабая экспрессия PD-L1 (IC score = 3%) в иммунных клетках у пациента с небактериальным хроническим циститом и папилломавирусной инфекцией (ИГХ, x20)

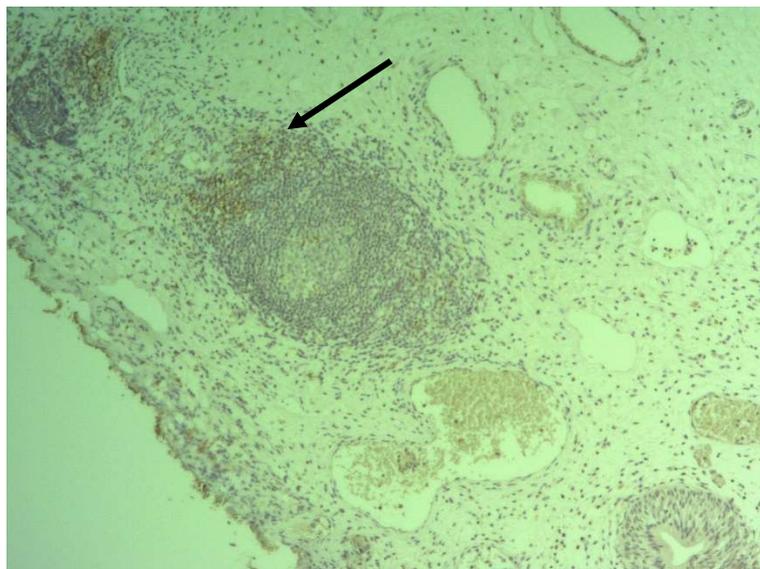


Рисунок 13 - Выраженная экспрессия PD-L1 (IC score = 17%) в иммунных клетках у пациента с небактериальным хроническим циститом и аногенитальным герпесом (ИГХ, x20)

В целом, отмечена очень сильная положительная корреляционная связь между выраженностью воспаления в тканях мочевого пузыря и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках ($r = 0,87$; $p < 0,05$). Также выявлена умеренная корреляционная связь между наличием вирусных инфекций урогенитального тракта и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках ($r = 0,49$; $p = 0,03$). Достоверных ассоциаций между длительностью заболевания и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках и между суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках не выявлено.

Таким образом, у большей части пациентов с небактериальным хроническим циститом выявлена положительная экспрессия PD-L1 в тканях мочевого пузыря, которая ассоциирована с выраженностью воспалительной инфильтрации в тканях мочевого пузыря и с наличием вирусных инфекций урогенитального тракта. Из вышесказанного следует, что в процессе развития небактериального хронического цистита в большинстве случаев отмечается активация ингибиторного иммунного пути PD-1/PD-L1, что, в свою очередь,

приводит к уменьшению активности и апоптозу цитотоксических Т-лимфоцитов и, как следствие, к вторичной иммуносупрессии.

По итогу комплексного обследования женщин с нарушениями мочеиспускания выявлено, что у 65,3% пациентов (n = 98) выявлено 2 и более этиологических фактора развития нарушений мочеиспускания. Наиболее частые сочетания этиологических факторов представлены в Таблице 19. Относительный вес других комбинаций выявленных этиологических факторов был незначительным.

Таблица 19 - Наиболее частые сочетания этиологических факторов развития нарушений мочеиспускания у женщин

Сочетания этиологических факторов	Количество пациентов, n	Частота, %
Вирусные инфекции урогенитального тракта + дисбиоз урогенитального тракта	18	12,0
Бактериальные инфекции нижних мочевых путей + вирусные инфекции урогенитального тракта	10	6,7
Бактериальные инфекции нижних мочевых путей + дисбиоз урогенитального тракта	9	6,0
Бактериальные инфекции нижних мочевых путей + ГУМС	7	4,7
Бактериальные инфекции нижних мочевых путей + вирусные инфекции урогенитального тракта + дисбиоз урогенитального тракта	6	4,0
ГУМС + дисбиоз урогенитального тракта	5	3,3
Бактериальные инфекции нижних мочевых путей + ГУМС + дисбиоз урогенитального тракта	5	3,3

Как видно из Таблицы 19, наиболее часто встречалось сочетание вирусных инфекций и дисбиоза урогенитального тракта (12,0%; n = 18). Следует отметить, что бактериальные инфекции нижних мочевых путей в сочетании с другими этиологическими факторами были выявлены у 33,3% пациентов (n = 50). Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин также включали в себя СБМП/ИЦ с гуннеровскими язвами (6,7%; n = 10), СБМП/ИЦ без гуннеровских язв (2,7%; n = 4), миофасциальный синдром (2,7%; n = 4), эндометриоз мочевого пузыря (1,3%; n = 2), нейропатию n. pudendus (1,3%; n = 2) и полипы уретры (1,3%; n = 2).

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

В нашем исследовании подход к лечению пациентов с нарушениями мочеиспускания был в первую очередь направлен на устранение этиологических факторов, способствовавших развитию данных нарушений.

Лечение пациентов с вирусным поражением урогенитального тракта осуществлялось согласно действующим клиническим рекомендациям. При наличии папилломавирусной инфекции наряду с местным лечением кондилом проводилась системная терапия иммуностропными препаратами, такими как инозин пранобекс, интерферон альфа-2b, дезоксирибонуклеат натрия и хлорид окисного железа. Системная терапия необходима, так как эффективность местной терапии папилломавирусной инфекции низкая, а частота рецидивирования – высокая [173;174]. Однако на сегодняшний день нет одобренных в международном сообществе системных препаратов с доказанной эффективностью в лечении папилломавирусной инфекции. В нашем исследовании эффективность лечения герпесвирусных инфекций составила 77,5% (31/40), а эффективность лечения папилломавирусной инфекции с отсутствием рецидивов в течение 6 месяцев составила 71,4% (25/35).

Ниже представлены клинические случаи вирусного поражения урогенитального тракта у пациентов с нарушенным мочеиспусканием.

Клинический случай №1⁵

Пациентка Ш, 35 лет, поступила в урологическое отделение с жалобами на частое мочеиспускание, ноктурию и ургентность в течение 1 года. Также в течение последнего года отметила 3 эпизода жгучих болей в межъягодичной

⁵ Клинический случай опубликован в статье: Barsegian, V. Zoster sine herpete causing voiding disorders in females / V. Barsegian, I. Kosova // Scand J Urol. – 2022. – Vol. 56. - №4. – P. 329–330.

складке, длящихся от 7 до 10 дней, по поводу которых самостоятельно принимала НПВС с незначительным положительным эффектом. В анамнезе – многократные курсы антибактериальной терапии, без эффекта. При поступлении сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» составила 11, а в разделе «Качество жизни» - 7.

По данным заполненного в течение 3 дней дневника мочеиспускания, средний объем мочи за 1 акт мочеиспускания составил 110 мл; среднее число актов мочеиспускания - 12,5, из них 4 раза ночью; среднее число императивных позывов за сутки - 3. Гинекологический осмотр без особенностей. УЗИ мочевого пузыря без особенностей, объем остаточной мочи составил 30 мл.

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови и клинический анализ мочи не выявили каких-либо изменений. Посев мочи стерильный. Согласно исследованию микробиоценоза урогенитального тракта, нарушений микрофлоры нет. ПЦР соскобов из уретры на ИППП, ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ЦМВ и вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска отрицательные. По данным диагностической цистоскопии, патологические изменения не выявлены.

В связи с подозрением на наличие *zoster sine herpette* было принято решение провести серологическое обследование с определением IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер. IgM к вирусу Варицелла-Зостер оказался отрицательным, а уровень IgG к вирусу Варицелла-Зостер составил 773,1 МЕ/л (базовый уровень в лаборатории – 110 МЕ/л). Четырехкратное превышение титров IgG с характерной клинической картиной позволили выставить диагноз *zoster sine herpette*.

В качестве лечения был назначен валацикловир per os 1000 мг 3 р/д в течение 7 дней, а затем - 3-месячный курс супрессивной терапии валацикловиром per os 500 мг 1 р/д. Беспокоящие симптомы прошли через 1 неделю, в последующем рецидивов заболевания не было.

Клинический случай №2⁶

Пациентка С., 23 года, обратилась в связи с жалобами на частое мочеиспускание, urgency и дизурию в течение последних 4 лет. Амбулаторно был выставлен диагноз «Хронический цистит». Вышеуказанные симптомы сохранялись несмотря на многократно проведенные курсы антибактериальной терапии. При поступлении сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» составила 7, а в разделе «Качество жизни» - 2. Из анамнеза жизни: за последние 5 лет – 4 половых партнера, барьерные методы контрацепции использовались нерегулярно. Не вакцинирована против ВПЧ. Последний PАП-тест, выполненный 5 месяцев назад - отрицательный.

По данным заполненного в течение 3 дней дневника мочеиспускания, средний объем мочи за 1 акт мочеиспускания составил 125 мл; среднее число актов мочеиспускания за сутки – 23, из них 2 раза ночью; среднее число императивных позывов за сутки – 4,7. Во время гинекологического осмотра выявлены множественные кондиломы влагалища, особенно вблизи наружного отверстия уретры. УЗИ мочевого пузыря без особенностей, объем остаточной мочи составил 45 мл. Клинический анализ крови и биохимический анализ крови не выявили каких-либо изменений. По данным клинического анализа мочи, зафиксирована эритроцитурия (30 в поле зрения). Посев мочи стерильный. Согласно исследованию микробиоценоза урогенитального тракта, нарушений микрофлоры нет. ПЦР соскобов из уретры на ИППП, ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ЦМВ и вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска отрицательные.

При цистоскопии в области треугольника Льюто выявлены изменения по типу лейкоплакии размерами 2 x 2,5 см (Рисунок 14). После выполнения сеанса гидробуживания появились множественные петехиальные кровоизлияния слизистой оболочки мочевого пузыря (цистоскопическая картина «плачущего

⁶ Клинический случай опубликован в статье: Barsegian, V. Human papillomavirus infection causing refractory lower urinary tract symptoms in a young female / V. Barsegian, I. Kosova // Indian J Urol. – 2023. - Vol. 39. - №3. – P. 242–244.

пузыря»). Взята биопсия мочевого пузыря из измененной области. По данным гистологического исследования, выявлена папиллярная гипертрофия многослойного плоского эпителия с койлоцитозом и скудной лимфоцитарной инфильтрацией (Рисунок 15). ПЦР тканей мочевого пузыря, фиксированных в формалине и залитых парафином, выявила ВПЧ 16 типа, тем самым подтвердив вирусное поражение нижних мочевых путей.

В качестве системной терапии папилломавирусной инфекции пациентке и ее половому партнеру был назначен 10-дневный курс 1,5% раствора натрия дезоксирибонуклеата с железом 5 мл внутримышечно 1 р/д. Для химического удаления кондилом влагалища использовался 5% крем имихимод. К следующему визиту через 3 месяца симптомы нарушенного мочеиспускания прошли. Рецидивов в последующем не наблюдалось.



Рисунок 14 - Изменения по типу лейкоплакии мочевого пузыря в области треугольника Лъето

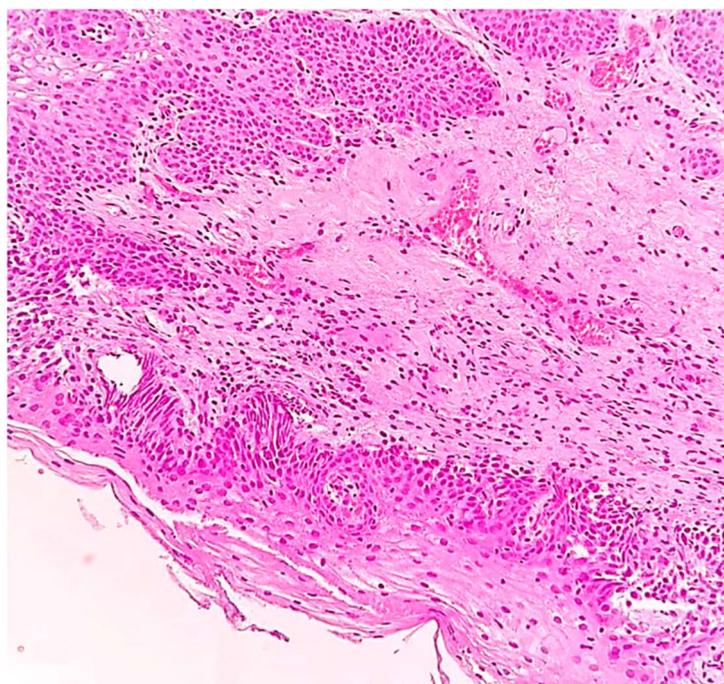


Рисунок 15 - Папиллярная гипертрофия многослойного плоского эпителия с койлоцитозом и скудной лимфоцитарной инфильтрацией (окраска гематоксилин-эозином, x20)

Еще одним этиологическим фактором, способствующим развитию стойких нарушений мочеиспускания, является дисбиоз урогенитального тракта. В лечении данных расстройств применялась двухэтапная местная терапия, включающая в себя назначение antimicrobных средств и восстановление микрофлоры урогенитального тракта с помощью вагинальных препаратов, содержащих *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* RC-16 и *L. crispatus*. Метаанализ, выполненный в 2019 году, подтверждает эффективность назначения вагинальных препаратов с лактобактериями в профилактике и лечении бактериального вагиноза [175]. При диагностировании сопутствующего генитоуринарного менопаузального синдрома назначалась местная эстрогензаместительная терапия после предварительно проведенной санации влагалища. Эффективность лечения дисбиоза урогенитального тракта, подтвержденная данными контрольного исследования микрофлоры урогенитального тракта, составила 85,2% (52/61).

После устранения этиологических факторов, способствовавших развитию рецидивирующих ИНМП, назначалась неантимикробная профилактика для снижения риска рецидива заболевания. К препаратам данной группы относятся препараты клюквы, D-маннозы, растительные препараты с листьями розмарина, корнем любистока лекарственного и травой золототысячника [20;176;177]. Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты или комбинированным препаратом с гиалуроновой кислотой и хондроитинсульфатом применялись для восстановления гликозаминогликанового слоя уротелия [20;176;178].

При наличии бактериальной инфекции нижних мочевых путей назначалась антибактериальная терапия согласно данным бактериологического исследования мочи с определением чувствительности к антибиотикам и клиническим рекомендациям EAU. Стерильный посев мочи свидетельствовал об эффективности антибактериальной терапии. Следует отметить, что при наличии других сопутствующих этиологических факторов для достижения стойкого эффекта проводилась комплексная терапия, направленная на коррекцию всех факторов.

Гинекологические заболевания и аномалии развития мочевой системы также могут способствовать развитию нарушений мочеиспускания у женщин. Для их диагностики прибегали к дополнительным методам исследования, таким как УЗИ органов малого таза, МРТ органов малого таза, КТ почек и забрюшинного пространства. Пациенты с нарушениями мочеиспускания и сопутствующими гинекологическими заболеваниями были осмотрены гинекологом. Ниже рассмотрено 2 клинических примера.

Клинический случай №3

Пациентка 3., 31 год. Жалобы включали в себя учащенное мочеиспускание малыми порциями и боли при наполнении мочевого пузыря в течение двух лет. Вышеуказанные жалобы ухудшались во время месячных. Сумма баллов в разделе

«Типичные симптомы» ACSS – 4, в разделе «Дифференциальные симптомы» - 2, а в разделе «Качество жизни» - 1. По данным дневников мочеиспускания за 3 дня, среднее число актов мочеиспускания за сутки составило 18, среднее число актов мочеиспускания ночью – 4, объем выделенной мочи за 1 акт мочеиспускания колебался в пределах от 100 до 180 мл, императивные позывы и недержание мочи отсутствовали. В анамнезе – многократные курсы антибактериальной терапии, без эффекта. 4 года назад выполнена лапароскопическая цистэктомия слева по поводу эндометриоидной кисты левого яичника. Гормональная терапия не назначалась.

Общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма без особенностей. Посев мочи стерильный. По данным исследования микробиоценоза урогенитального тракта, патологических изменений нет. ПЦР соскобов из уретры и шейки матки на ИППП и вирусы отрицательный. По данным УЗИ мочевого пузыря, образования отсутствуют, объем остаточной мочи около 45 мл. С помощью УЗИ органов малого таза выявлена эндометриоидная киста левого яичника диаметром до 3 см.

Принято решение выполнить цистоскопию, по данным которой выявлен темно-синий участок эндометриоза размером 1,5 см x 2,5 см на задней стенке мочевого пузыря (Рисунок 16). Гистологическое исследование позволило верифицировать диагноз эндометриоза мочевого пузыря.

Консультирована гинекологом, выставлен диагноз: «Наружный экстрагенитальный эндометриоз: эндометриоз мочевого пузыря. Эндометриоидная киста левого яичника, рецидив». Назначенное лечение включало в себя 6-месячный курс диеногеста с последующим выполнением лапароскопической цистэктомии слева и ТУР эндометриоидного очага в мочевом пузыре. Беспокоящие симптомы прошли в полном объеме. Через 6 месяцев выполнена контрольная цистоскопия, по результатам которой патологические очаги в мочевом пузыре не были обнаружены.

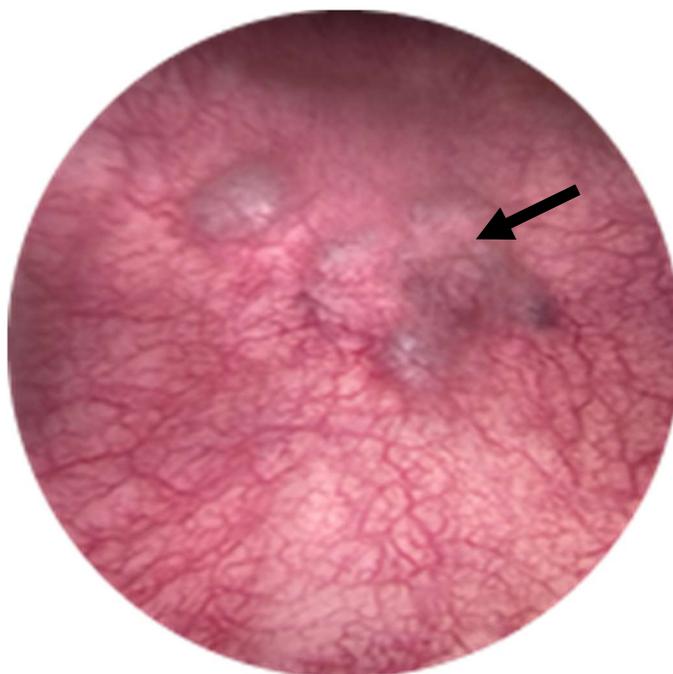


Рисунок 16 - Эндометриоидный инфильтрат по задней стенке мочевого пузыря

Клинический случай №4

Пациентка С., 24 лет, поступила в урологическое отделение с жалобами на учащенное мочеиспускание и периодически возникающие гнойные выделения из половых путей в течение 20 лет. Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS - 3, в разделе «Дифференциальные симптомы» - 1, а в разделе «Качество жизни» - 4.

В анамнезе: неоднократно обследовалась и лечилась в стационарах по поводу хронического неспецифического вульвовагинита и обострений хронического пиелонефрита слева. Во время очередного обострения 2 года назад выполнено УЗИ органов малого таза, патологии не обнаружено. По КТ органов малого таза и брюшинного пространства выявлены признаки абсцесса передней стенки влагалища с распространением в брюшинное пространство слева вдоль мочеточника до верхнего полюса левой почки. Принято решение произвести вскрытие абсцесса передней стенки влагалища, во время которого эвакуировано около 200 мл гноя. После однолетнего периода ремиссии

вышеуказанные жалобы возобновились. Многократные курсы антибактериальной терапии были неэффективны.

Во время настоящей госпитализации общий и биохимический анализы крови и коагулограмма без особенностей. Бактериальный посев мочи стерильный, а посев отделяемого из влагалища позволил выявить *E. coli* 10^6 КОЕ/мл. Во время гинекологического осмотра обнаружено эктопированное устье левого мочеточника во влагалище (Рисунок 17). Выполнена ретроградная уретеропиелография, выявлено полное удвоение левой почки и подтверждена влагалищная эктопия устья мочеточника верхней половины левой удвоенной почки (Рисунок 18). По данным УЗИ почек и мочевыделительных путей, выявлено полное удвоение левой почки с расширением лоханки и мочеточника верхней половины удвоенной левой почки (лоханка 18 мм, мочеточник диаметром 7 мм на всем протяжении). После дообследования в урологическом отделении установлен следующий диагноз: «Аномалия развития: полное удвоение левой почки. Влагалищная эктопия устья мочеточника верхней половины левой удвоенной почки. Уретерогидронефроз слева».

Первым этапом было выполнено следующее оперативное вмешательство: пункция н/3 левого мочеточника под ТВУЗИ-наведением, установка внутреннего мочеточникового стента слева. Через 2 месяца была выполнена геминефрэктомия слева лапароскопическим доступом. Первоначальные симптомы заболевания прошли в полном объеме.

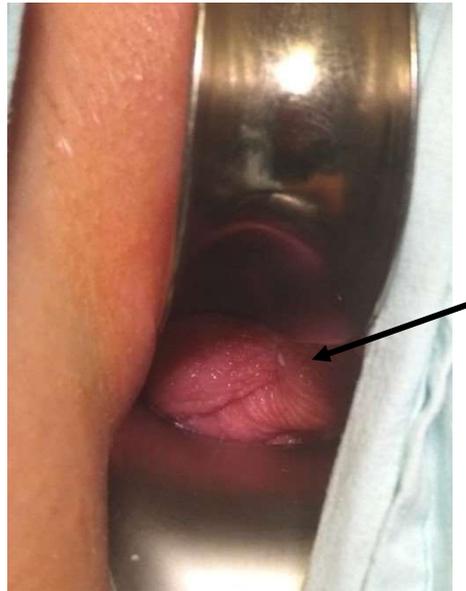


Рисунок 17 - Эктопированное устье мочеточника верхней половины удвоенной левой почки



Рисунок 18 - Уретерогидронефроз верхней половины удвоенной левой почки

Таким образом, нарушения мочеиспускания у данной пациентки вызваны влагалищной эктопией устья мочеточника верхней половины левой удвоенной почки, что в свою очередь привело к развитию хронического вульвовагинита и рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Без хирургического

устранения этиологического фактора невозможно справиться с данными нарушениями.

Для оценки результатов лечения проводилось повторное анкетирование женщин с нарушениями мочеиспускания после лечения. В Таблице №20 продемонстрировано изменение суммы баллов в разделах «Типичные симптомы» и «Качество жизни» ACSS до и после лечения.

Таблица 20 - Суммы баллов в разделах «Типичные симптомы» и «Качество жизни» ACSS до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	р-критерий
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	9 [6; 11,75]	2 [0; 4]	<0,00001 ^a
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	4 [4; 6]	1 [0; 2]	<0,00001 ^a

^aДля вычисления р-критерия использовался критерий Манна-Уитни

Согласно данным из раздела «Динамика» ACSS, 35,3% пациентов (n = 53) отметили полное излечение, 43,3% пациентов (n = 65) – значительное улучшение состояния, 18,0% пациентов (n = 27) – незначительное улучшение состояния, 2,7% пациентов (n = 4) – отсутствие эффекта от лечения и 0,7% пациентов (n = 1) – ухудшение состояния.

На Рисунке 19 представлен алгоритм диагностики женщин с нарушениями мочеиспускания, а на Рисунке 20 – алгоритмы лечения этих пациентов.

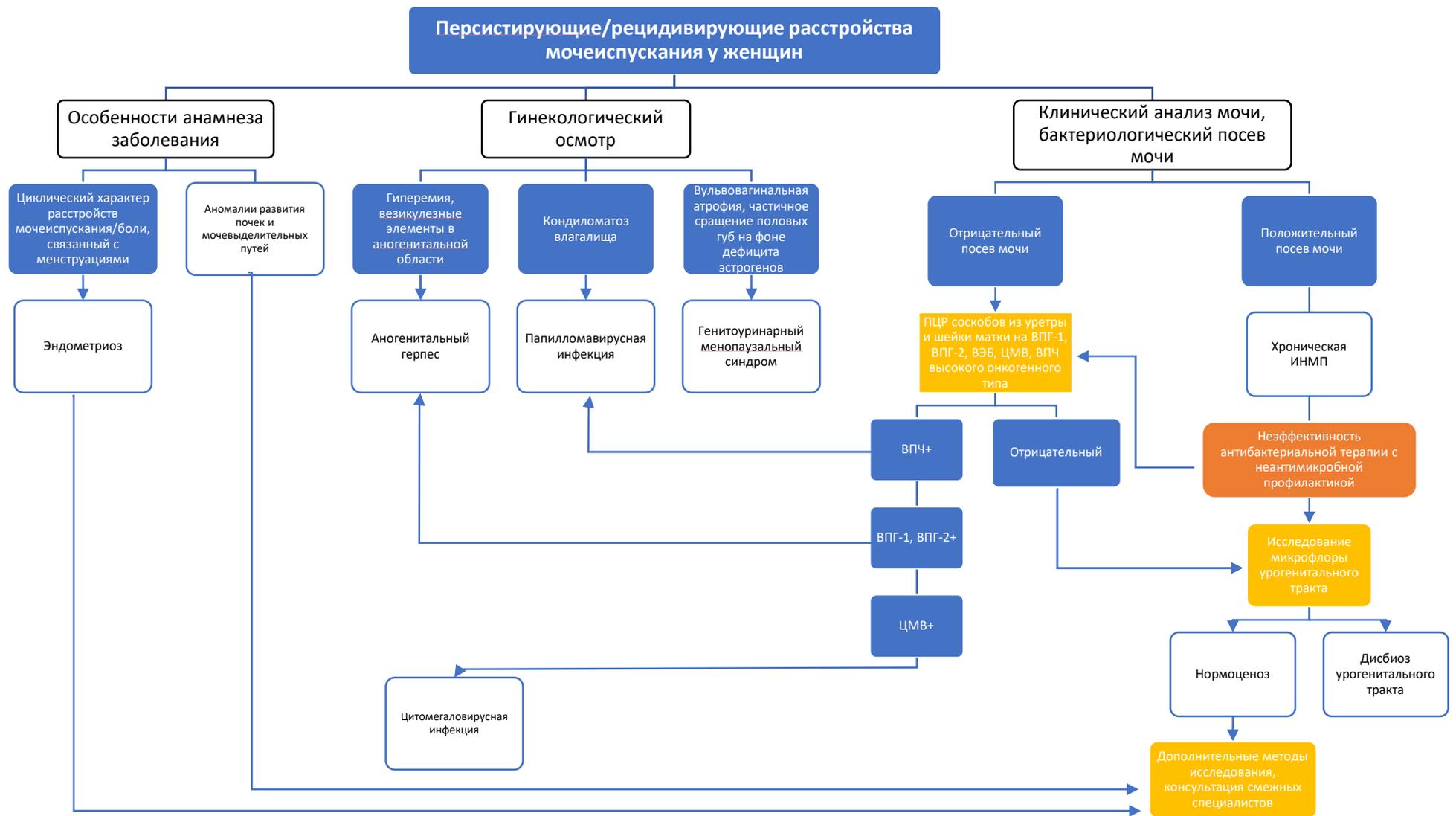


Рисунок 19 - Алгоритм диагностики нарушений мочеиспускания у женщин



Рисунок 20 - Алгоритмы лечения женщин с нарушениями мочеиспускания

В заключение следует подчеркнуть, что именно персонифицированный подход к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин позволяет добиться позитивной динамики в состоянии пациентов и значительно улучшить качество их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие нарушений мочеиспускания у женщин связано с множеством факторов, которые не ограничиваются только урологическими заболеваниями. В рамках данного исследования мы провели комплексное обследование и лечение 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. Медиана возраста пациентов составила 36 [27,25; 51] лет, а медиана длительности заболевания составила 30 [12; 55,75] месяцев.

Чаще всего пациентов беспокоило болезненное (72,7%; n = 109) и частое (61,3%; n = 92) мочеиспускание. Медиана суммы баллов в разделе «Типичные симптомы» составила 9 [6; 11,75], а в разделе «Качество жизни» - 4 [4; 6]. Из данных анамнеза заболевания выяснилось, что у 53,3% пациентов (n = 80) предыдущие курсы антибактериальной терапии были неэффективны. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались эндометриоз (5,3%; n = 8) и хламидиоз (3,3%; n = 5), а среди вирусных инфекций – аногенитальный герпес (8,7%, n = 13) и опоясывающий лишай (4,0%; n = 6).

Положительный посев мочи был зарегистрирован только у 45,3% женщин, наиболее частыми возбудителями ИМП были *Escherichia coli* (51,3%), *Klebsiella pneumoniae* (18,4%) и *Enterococcus faecalis* (18,4%). С помощью ПЦР-диагностики соскобов из уретры и шейки матки выявлен ВПГ 2 типа (n = 3), ВЭБ (n = 8), ЦМВ (n = 7) и ВПЧ высокого онкогенного риска (n = 14). Небольшое количество позитивных результатов ПЦР связано с ложноотрицательными результатами тестов в поздней фазе иммунного ответа.

Дисбиоз влагалища был выявлен у 68,5% пациентов, наиболее частыми нарушениями микрофлоры влагалища являлись увеличение относительного числа облигатно-анаэробных микроорганизмов (в том числе *Gardnerella vaginalis*), снижение числа лактобактерий и увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов. Чаще всего нарушения микрофлоры влагалища носили

сочетанный характер (67,2%). Выраженная степень дисбиоза урогенитального тракта отмечена у 62,3% пациентов, а умеренная степень – у 37,7%. Доказано, что наличие выраженного дисбиоза урогенитального тракта достоверно ассоциировано с более тяжелым течением заболевания ($r = 0,27$; $p = 0,01$). У женщин в пери- и постменопаузальном периодах чаще выявлен дисбиоз урогенитального тракта, чем у женщин в репродуктивном периоде (86,4% и 62,7%, соответственно), что обуславливает более тяжелое течение заболевания ($p = 0,009$).

Пациентам с подозрением на наличие вирусной инфекции урогенитального тракта выполнялся иммуноферментный анализ крови с определением уровня IgM и IgG к герпесвирусным инфекциям ($n = 73$). Положительный IgM к ВПГ 1 и 2 типов отмечен у 4,1% пациентов ($n = 3$), положительный IgG к ВПГ 1 и 2 типов - у 87,7% ($n = 64$), положительный IgM к вирусу Варицелла-Зостер – у 1,4% ($n = 1$), положительный IgG к вирусу Варицелла-Зостер – у 80,8% ($n=59$), положительный IgM к VCA ВЭБ – у 4,1% ($n = 3$), положительный IgG к VCA ВЭБ – у 95,9% ($n=70$), положительный IgG к EA ВЭБ – у 6,8% ($n = 5$), положительный IgG к EBNA ВЭБ – у 83,6% ($n = 61$), положительный IgM к ЦМВ – у 6,8% ($n = 5$), положительный IgG к ЦМВ – у 82,2% ($n = 60$). Выявлена слабая корреляционная связь между уровнями IgG к ВПГ 1 и 2 типов и тяжестью течения заболевания ($r = 0,23$; $p = 0,05$). Таким образом, с учетом данных анамнеза заболевания, гинекологического осмотра, ПЦР-диагностики соскобов из уретры и шейки матки и серологических исследований, вирусные инфекции урогенитального тракта были выявлены у 46% женщин с нарушениями мочеиспускания ($n = 69$).

При выполнении цистоскопии наиболее частыми изменениями были гиперемия слизистой оболочки с инъекцией сосудов ($n = 34$), наличие белесоватых бляшек по типу лейкоплакии ($n = 22$), петехиальные кровоизлияния слизистой оболочки мочевого пузыря ($n = 20$) и линейные разрывы слизистой оболочки по типу «плачущего пузыря» ($n = 10$). Плоскоклеточная метаплазия с

фокусами паракератоза ($n = 20$), лимфоидная ($n = 17$) и смешанно-клеточная инфильтрация подслизистого слоя ($n = 12$) чаще всего регистрировались в ходе гистологического исследования биоптатов мочевого пузыря.

Выполнена оценка и сравнение уровней экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите и СБМП/ИЦ. Выраженность воспалительной инфильтрации (лимфоидной и смешанно-клеточной) в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите оказалась достоверно выше, чем при СБМП/ИЦ. Вирусные инфекции уrogenитального тракта (аногенитальный герпес, папилломавирусная инфекция, инфекция вирусом Эпштейна-Барр) выявлены у 80% пациентов с небактериальным хроническим циститом. Положительная экспрессия PD-L1 ($IC \geq 1\%$) в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите отмечена в 70% биоптатов, тогда как при СБМП/ИЦ – в 10%. Зарегистрированы корреляционные связи между выраженностью воспалительной инфильтрации в тканях мочевого пузыря и экспрессией PD-L1 ($r = 0,87$; $p < 0,05$) и между наличием вирусной инфекции уrogenитального тракта и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках ($r = 0,49$; $p = 0,03$). Активизация ингибиторного пути PD-1/PD-L1, являясь одним из патофизиологических механизмов развития заболевания, ассоциирована с выраженностью воспаления в тканях мочевого пузыря и наличием хронических вирусных инфекций уrogenитального тракта. Таким образом, можно предположить, что в процессе развития небактериального хронического цистита отмечается снижение функции и количества CD8 Т-лимфоцитов и, как следствие, эффективности иммунного ответа организма.

Суммируя результаты комплексного обследования пациентов, можно сделать вывод, что в 65,3% случаев именно сочетание нескольких этиологических факторов способствовало развитию нарушений мочеиспускания у женщин. Наиболее частые сочетания включают в себя бактериальные инфекции нижних мочевых путей, вирусные инфекции и дисбиоз уrogenитального тракта.

Персонализированный подход к каждой женщине с нарушенным мочеиспусканием необходим для разработки правильной стратегии лечения. По результатам нашего исследования, значительный положительный эффект от лечения был отмечен у 78,7% пациентов. Неоправданное и бесконтрольное назначение antimicrobных препаратов пациентам с частым и болезненным мочеиспусканием без учета истинных причин заболевания не только не способствует излечению пациента, но и, напротив, приводит к развитию антибиотикорезистентности и дисбиозу влагалища и кишечника. Следует помнить, что помимо урологических патологий, гинекологические и неврологические заболевания способны манифестировать таким же образом, как и рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей. Поэтому в некоторых случаях необходимо выполнять дополнительные методы исследования и привлекать смежных специалистов для выработки эффективной тактики лечения в каждом конкретном случае.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения мочеиспускания у женщин в 65,3% случаев вызваны сочетанием различных этиологических факторов, среди которых основную роль играют вирусные инфекции урогенитального тракта, дисбиоз урогенитального тракта, бактериальные инфекции нижних мочевых путей и дисгормональные изменения (ГУМС, эндометриоз). У женщин с нарушенным мочеиспусканием наиболее часто отмечается сочетание вирусных инфекций и дисбиоза урогенитального тракта (12,0%)

2. У 68,5% пациентов с нарушениями мочеиспускания выявлен дисбиоз урогенитального тракта, который чаще встречается (86,4% против 62,7%) и более выражен у женщин в пери- и постменопаузальном периодах, чем у женщин в репродуктивном периоде. Зарегистрированы корреляционные связи между наличием/отсутствием дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ($r = 0,25$; $p = 0,02$), а также между степенью дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ($r = 0,27$; $p = 0,01$). Таким образом, дисбиоз урогенитального тракта способствует развитию и более тяжелому течению заболевания.

3. Вирусные инфекции урогенитального тракта (ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Варицелла-Зостер, ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ) выявлены у 46,0% женщин с расстройствами мочеиспускания, среди которых наиболее часто – папилломавирусная инфекция (23,3%) и аногенитальный герпес (12,7%).

4. Положительная экспрессия PD-L1 в тканях мочевого пузыря зарегистрирована в 70% биоптатов при небактериальном хроническом цистите и в 10% биоптатов при СБМП/ИЦ. Вирусные инфекции урогенитального тракта (аногенитальный герпес, папилломавирусная инфекция, Эпштейн-Барр вирусная инфекция) отмечены у 80% пациентов. Доказано, что положительная экспрессия PD-L1 ассоциирована с выраженностью воспалительной инфильтрации в тканях

мочевого пузыря ($r = 0,87$; $p < 0,05$) и с наличием хронических вирусных инфекций урогенитального тракта ($r = 0,49$; $p = 0,03$).

5. ПЦР-диагностика соскобов уретры и шейки матки (на ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ высокого онкогенного типа) и исследование микрофлоры урогенитального тракта должны обязательно присутствовать в алгоритме диагностики нарушений мочеиспускания у женщин. Лечение заключается в коррекции каждого выявленного этиологического фактора. Субъективно значительный положительный эффект от лечения был отмечен у 78,7% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики и лечения пациентов с клиникой рецидивирующих ИНМП целесообразно использование опросника ACSS, а в последующем – алгоритмов дифференцированного подхода к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин, разработанных в ходе данной научно-исследовательской работы.

2. Пациентам с множественными неэффективными курсами антибактериальной терапии показано исследование микробиоты урогенитального тракта с целью выявления дисбиоза. При наличии нарушений микрофлоры рекомендовано проведение двухэтапной местной терапии.

3. Женщинам с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном периоде показано обследование на наличие вирусных инфекций урогенитального тракта, в том числе и с целью прегравидарной подготовки. Для диагностики *zoster sine herpete* в связи с отсутствием видимых клинических признаков и прямых диагностических тестов необходимо выполнение иммуноферментного анализа крови с определением IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер.

4. Нарушения мочеиспускания у женщин зачастую не укладываются в одну из урологических нозологий, поэтому необходимо учитывать роль других этиологических факторов в развитии данных расстройств, в том числе эндометриоза мочевого пузыря, миофасциального синдрома, нейропатии пудендального нерва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

ИМП – инфекции мочевых путей

ИНМП – инфекции нижних мочевых путей

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СБМП/ИЦ – синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит

ЦМВ – цитомегаловирус

ACSS – acute cystitis symptom score (шкала оценки симптомов острого цистита)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний)

EA – early antigen (ранний антиген)

EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

EBNA – Epstein-Barr virus nuclear antigen (ядерный антиген)

IgM – immunoglobulin M (иммуноглобулин класса M)

IgG – immunoglobulin G (иммуноглобулин класса G)

VCA – viral capsid antigen (капсидный антиген)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Michels, T.C. Dysuria: Evaluation and Differential Diagnosis in Adults / T.C. Michels, J.E. Sands // *Am Fam Physician*. – 2015 – Vol. 92. - №9. – P. 778–786.
2. Косова, И.В. Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин / И. В. Косова, В. А. Барсегян, О. Б. Лоран [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2022. – Т. 24. – № 7. – С. 451–455.
3. Irwin, D.E. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study / D.E. Irwin, I. Milsom, S. Hunskar [et al.] // *Eur Urol*. – 2006. – Vol. 50. - №6. – P. 1306–1314.
4. Крахоткин, Д.В. Вирусные патогены при урологических заболеваниях / Д.В. Крахоткин, С.Н. Иванов, Ю.Л. Набока [и др.] // *Медицинский вестник юга России*. – 2018. – Т. 9. - №4. - С. 14–21.
5. Superti, F. Herpes simplex virus type 2 modulates the susceptibility of human bladder cells to uropathogenic bacteria / F. Superti, C. Longhi, Di Biase [et al.] // *AMMed Microbiol Immunol*. – 2001. – Vol. 189. - №4. – P. 201–208.
6. Набока, Ю.Л. Бактериально-вирусная микробиота мочи при неосложнённой рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (пилотное исследование) / Ю.Л. Набока, М.И. Коган, С.В. Морданов [и др.] // *Вестник урологии*. – 2019. – Т. 7. - №4. – С. 13–19.
7. Hsu, C.Y. Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster / C.Y. Hsu, C.L. Lin, C.H. Kao // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17. - №7.- 2228. – P. 1-8.
8. Jhang, J.F. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome / J.F. Jhang, Y.H. Hsu, C.W. Peng [et al.] // *J Urol*. – 2018. – Vol.200. - №3. – P. 590–596.

9. Lewis, A.L. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models / A.L. Lewis, N.M. Gilbert. // *GMS Infect Dis.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1-10.
10. Stapleton, AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection / A.E. Stapleton// *Microbiol Spectr.* – 2016. – Vol. 4. - №6. – P. 1–9.
11. Gupta, K. Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections / K. Gupta, A.E. Stapleton, T.M. Hooton [et al.] // *J Infect Dis.* – 1998. – Vol. 178. - №2. – P. 446-450.
12. Yamanishi, T. Urinary retention due to herpes virus infections / T. Yamanishi, K. Yasuda, R. Sakakibara [et al.] // *Neurourol Urodynam.* – 1998. – Vol. 17. - №6. – P. 613-619.
13. Saito, H. Elsberg syndrome related to varicella zoster virus infection with painless skin lesions in an elderly woman with poorly controlled type 2 diabetes mellitus / H. Saito, M. Ebashi, M. Kushimoto [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2018. – Vol. 2018. - № 14. – P. 1951-1954.
14. Broseta, E. Urological manifestations of herpes zoster / E. Broseta, J.M. Osca, J. Morera [et al.] // *Eur Urol.* – 1993. – Vol. 24. - №2. – P. 244–247.
15. Buck, E.S. Effective Prevention of Recurrent UTIs With Vaginal Estrogen: Pearls for a Urological Approach to Genitourinary Syndrome of Menopause / E.S. Buck, V.A. Lukas, R.S. Rubin // *Urology.* – 2021. – Vol. 151 – P. 31-36.
16. Chen, Y. Expression of programmed death ligand-1 on bladder tissues is detected in a clinically and histologically well-defined interstitial cystitis cohort / Y. Chen, W. Yu, Y. Yang [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2018. – Vol. 37. - №4. – P. 1396–1404.
17. Шишков, В.В. Психогенная дизурия / В.В. Шишков, П.А. Кокуренкова, А.Б. Ильичёв [и др.] // *Педиатр.* - 2020. - Т. 11. - №5. - С. 73-79.

18. Синякова, Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей - междисциплинарная проблема / Л.А. Синякова // Медицинский Совет. – 2014. – Т. 2014. - №9. – С. 100–102.
19. Палагин, И.С. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «Дармис-2018» / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // КМАХ. - 2019. – Т. 21. - №2. – С. 134–146.
20. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy. / G. Bongkat, R. Bartoletti, F. Bruyere [et al.] - 2023. – 84 pp.
21. Gupta, K. Urinary Tract Infection / K. Gupta, L. Grigoryan, B. Trautner// Ann Intern Med. – 2017. – Vol. 167. - №7. – P. ITC49 – ITC64.
22. Alidjanov, J.F. Additional assessment of Acute Cystitis Symptom Score questionnaire for patient-reported outcome measure in female patients with acute uncomplicated cystitis: part II / J.F. Alidjanov, K.G. Naber, A. Pilatz [et al.] // World J Urol. – 2020. – Vol. 38. – P. 1977–1988.
23. Roth, N. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in Escherichia coli: A global overview / N. Roth, A. Käsbohrer, S. Mayrhofer [et al.] // Poult Sci. – 2019. – Vol. 98. - №4. – P. 1791–1804.
24. Палагин, И.С. Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // КМАХ. - 2014. – Т. 16. - №1. – С. 39–56.
25. Синякова, Л.А. Диагностика и антибактериальная терапия инфекций мочевых путей в схемах и таблицах: Пособие для врачей / Л.А. Синякова, О.Б. Лоран – М.: Медицинское информационное агентство, 2020 – 80 с.
26. Cai, T. Management of Recurrent Cystitis in Women: When Prompt Identification of Risk Factors Might Make a Difference / T. Cai, I. Tamanini, L. Collini [et al.] // Eur Urol Focus. – 2022. – Vol. 8. - №5. – P. 1476–1482.

27. Пушкарь, Д.Ю. Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Зайцев // *Consilium Medicum*. – 2011. – № 7. – С. 37-43.
28. Зайцев А.В. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога / А. В. Зайцев, А. А. Ширяев, Ю. А. Ким [и др.] // *РМЖ*. – 2019. – Т. 27, № 11. – С. 21-26.
29. Неймарк, А.И. Вульвовагинит - причина рецидивирующего уретрита у женщин, осложненного стойкой дизурией / А. И. Неймарк, Н. В. Шелковникова, С. П. Мирошниченко [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 11-14.
30. Косова, И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40/ Косова Инга Владимировна. – М., 2005. – 118 с.
31. Kasianandan, A. Leukoplakia of the bladder: a case report and literature review / A. Kasianandan, K. Kannan // *Int Urogynecol J*. – 2012 – Vol. 23 - №1 – P. 131-133.
32. Рустамов У.М. Этиологические факторы лейкоплакии мочевого пузыря / У.М. Рустамов, Д.И. Садикова, Р.А. Бобоев [и др.] // *Новый день в медицине*. – 2020. – № 1(29). – С. 84-87.
33. Лоран, О.Б. Лейкоплакия мочевого пузыря как причина стойкой дизурии / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова [и др.] // *Медицинский совет*. – 2009. – № 1. – С. 9-12.
34. Sadikova, D.I. Features of leukoplakia of the bladder / D.I. Sadikova, R.R. Sahatalieva, O.A. Xamraev [et al.] // *New day in Medicine*. – 2020. – № 2(30). – P. 220-223.
35. Roehrborn, C.G. Progression of leukoplakia of bladder to squamous cell carcinoma 19 years after complete urinary diversion / C.G. Roehrborn, C.M. Teigland, H.M. Spense // *J Urol*. – 1988. – Vol. 140. - №3. – P. 603–604.

36. Лоран, О.Б. Лейкоплакия мочевого пузыря - новый взгляд на проблему / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова [и др.]// Эффективная фармакотерапия. – 2008. – № 20. – С. 50-53.
37. Mostofi, F.K. Potentialities of the bladder epithelium / F.K. Mostofi // J. Urol. – 1954. – Vol. 71. - №6. – P. 705–714.
38. Burkhard, F. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females / F. Burkhard // J. Urol. – 2014. – Vol. 172. - №. 1. – P. 232-235.
39. Hooton, T. Recurrent urinary tract infection in women / T. Hooton // International journal of antimicrobial agents. – 2017 – Vol. 17 - № 4. – P. 259-268.
40. Benelli, A. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: Our experience and current approaches / A. Benelli, V. Varca, C. Vaccaro, S. Guzzo [et al.] // Urologia. – 2020. - Vol. 87 - №2. – P. 97–100.
41. Pandey, T. Leukoplakia of the urinary bladder: keratinising squamous metaplasia / T. Pandey, S. Pandey, A. Goel [et al.] // BMJ Case Rep. – 2018. - 2018:bcr2018227019.
42. Meldolesi, J. Membranes and membrane surfaces. Dynamics of cytoplasmic membranes in pancreatic acinar cells / J. Meldolesi // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 1974. – Vol. 268. - №891. – P. 39-53.
43. Klingler, C.H. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? / C.H. Klingler // Urologia. – 2016. - Vol. 83. - Suppl 1. – P. 11-14.
44. Osborn, S.L. Production of urothelium from pluripotent stem cells for regenerative applications / S.L. Osborn, E.A. Kurzrock // Current Urology Reports. – 2015. - Vol. 16. - №1. – P. 1–7.
45. Неймарк, А.И. Диагностика и лечение лейкоплакии мочевого пузыря у женщин / А.И. Неймарк, Е.В. Ильинская, Р.Н. Лебедева [и др.] // Урология. – 2009. – № 2. – С. 18-22.
46. Wang, H. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases / H. Wang, T. Chong, X.Y. Tang [et al.] // LUTS. – 2020. – Vol. 12. - №2. – P. 137-142.

47. Слесаревская, М.Н. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение / М.Н. Слесаревская, Ю.А. Игнашов, И.В. Кузьмин [и др.] // Урологические ведомости. - 2021. - Т. 11. - №3. - С. 195-204.
48. Dosin, G. Viral-induced Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant / G. Dosin, F. Aoun, E. El Rassy [et al.] // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2017. – Vol. 17. - №7. - P. 438-442.
49. Ambalathingal, G.R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies / G.R. Ambalathingal, R.S. Francis, M.J. Smyth [et al.] // Clin Microbiol Rev. – 2017. – Vol. 30. - №2. – P. 503-528.
50. Pinto, M. BK and JC virus: a review / M. Pinto, S. Dobson // J Infect. – 2014. – Vol. 68. - Suppl 1. - S2-8.
51. Badawi, H. Herpes simplex virus type-2 in Egyptian patients with bladder cancer or cystitis / H. Badawi, H. Ahmed, L. Aboul Fadl [et al.] // APMIS. – 2010. – Vol. 118. - №1. – P. 37–44.
52. Деревянко, Т.И. Вирусные инфекции: вирус папилломы человека и генитальный герпес 1 и 2 типов как причина хронического рецидивирующего цистита с выраженным дизурическим синдромом у женщин с гипоспадией и гипермобильностью уретры / Т.И. Деревянко, В.В Рыжков // Урология. – 2015. - 2015. - №4. – С. 29-33.
53. Kaplan, S.A. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? / S.A. Kaplan // J Urol. – 2020. – Vol. 204. - №5. – P. 1071–1072.
54. Mumm, J.N. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? / J.N. Mumm, A. Osterman, M. Ruzicka [et al.] // Eur Urol. – 2020. - Vol. 78. - №4. – P. 624-628.
55. Синякова, Л.А. Геморрагический цистит у женщин: диагностика и лечение / Л.А. Синякова, О.Б. Лоран, И.В. Косова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – Т. 13 - №5. – С. 92–98.

56. Cohen, E.M. Abortive herpes simplex virus infection of nonneuronal cells results in quiescent viral genomes that can reactivate/ E. M. Cohen, N. Avital, M. Shamay [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117. - №1 – P. 635-640.
57. Зуйкова, И.Н. Дифференциальная диагностика атипичной формы генитальной герпесвирусной инфекции и аллергодерматозов / И.Н. Зуйкова, А.Е. Шульженко // *Российский аллергологический журнал*. – 2007. – № 1. – С. 20-29.
58. Böer, A. Refining criteria for diagnosis of cutaneous infections caused by herpes viruses through correlation of morphology with molecular pathology / A. Böer, N. Herder, N. Blödorn-Schlicht [et al.] // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2006. – Vol. 72. - P. 270-275.
59. Chayavichitsilp, P. Herpes simplex / P. Chayavichitsilp, J.V. Buckwalter, A.C. Krakowski [et al.] // *Pediatrics in Review*. – 2009. – Vol. 30. - №4. - P 119–129.
60. Bernstein, D.I. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women / D.I. Bernstein, A.R. Bellamy, E.W. Hook [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2013. - Vol. 56. - №3. – P. 344–351.
61. Roberts, C.M. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students / C.M. Roberts, J.R. Pfister, S.J. Spear // *Sex Transm Dis*. – 2003. – Vol. 30. – P. 797–800.
62. Workowski, K.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines / K.A. Workowski, L.H. Bachmann, P.A. Chan [et al.] // *MMWR Recomm Rep*. – 2021. – Vol. 70 - №4. – P. 1-187.
63. Набока Ю.Л. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом / Ю.Л. Набока, И.А. Гудима, М.И. Коган [и др.] // *Урология*. – 2013. – № 4. – С. 16-18.

64. Bradley, H. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999–2010 / H. Bradley, L.E. Markowitz, T. Gibson [et al.] // *J Infect Dis.* – 2014. – Vol. 209. – P. 325–333.
65. Енькова, Е.В. Генитальный герпес: диагностика, актуальность супрессивной терапии, профилактика / Е.В. Енькова // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 12. – С. 131-134.
66. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2023. - 48 с. - URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/acf/52m8a43792dt26v1thyj65rw65h5oqaa.docx>. - Текст: электронный.
67. Гомберг, М.А. Герпетическая инфекция в урологической практике / М.А. Гомберг, А.З. Винаров, В.В. Евдокимов // *Эффективная фармакотерапия.* – 2012. – № 43. – С. 6–9.
68. Kilgore, P.E. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization / P.E. Kilgore, D. Kruszon-Moran, J.F. Seward [et al.] / *J Med Virol.* – 2003. – Vol. 70. - Suppl 1. – P. S111-S118.
69. Gnann, J.W. Jr. Clinical practice. Herpes zoster / J.W. Jr. Gnann, R.J. Whitley // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. - №5. – P. 340-346.
70. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков // СПб.: Спецлит, 2006. - 302 с.
71. Sampathkumar, P. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia / P. Sampathkumar, L.A. Drage, D.P. Martin // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84. - №3. – P. 274–280.
72. Yawn, B.P. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction / B.P. Yawn, P. Saddier, P.C. Wollan [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – Vol. 82. - №11. – P. 1341-1349.

73. Chen, P.H. Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review / P.H. Chen, H.F. Hsueh, C.Z. Hong // Arch Phys Med Rehabil. – 2002. – Vol. 83. - №11. – P. 1624–1628.
74. Fujii, M. Close correlation of herpes zoster-induced voiding dysfunction with severity of zoster-related pain: A single faculty retrospective study / M. Fujii, I. Takahashi, M. Honma [et al.] // J Dermatol. – 2015. – Vol. 42. - №11. – P. 1091–1093.
75. Опоясывающий герпес: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020. – 26 с. - URL:
<https://www.rodv.ru/upload/iblock/5f0/5f0a5c661d49159d0de3dd0134a3e22c.docx>.
Текст: электронный.
76. Турбина, Л.Г. Поражение нервной системы вирусом опоясывающего герпеса: клиника, диагностика, лечение / Л.Г. Турбина, А.Н. Савушкин, О.М. Штанг // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 20. – С. 14-16.
77. Werner, R.N. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment / R.N. Werner, A.F. Nikkels, B. Marinović [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017. - Vol. 31. - №1. – P. 20–29.
78. Kuri, A. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / A. Kuri, B.M. Jacobs, N. Vickaryous [et al.] // BMC Public Health – 2020. – 20: 912. – P. 1-9.
79. Dunmire, S.K. Primary Epstein-Barr virus infection / S.K. Dunmire, P.S. Verghese, H.H. Jr. Balfour // J Clin Virol. – 2018. - Vol. 102. – P. 84-92.
80. Thorley-Lawson, D.A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas / D.A. Thorley-Lawson, A. Gross // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. - №13. – P. 1328–1337.

81. Ascherio, A. The initiation and prevention of multiple sclerosis / A. Ascherio, K.L. Munger, J.D. Lunemann // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 602-612.
82. Draborg, A.H. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases / A.H. Draborg, K. Duus, G. Houen // *Clin Dev Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-9.
83. Maeda, D. Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation / D. Maeda, Y. Akiyama, T. Morikawa [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. - №11. – P. 1-16.
84. Ok, C.Y. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management / C.Y. Ok, L. Li, K.H. Young // *Exp Mol Med.* – 2015. – Vol. 47. - №1. – P. 1–14.
85. De Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions / M. De Paschale, P. Clerici // *World J Virol.* - 2012 – Vol. 1. - №1. -P. 31–43.
86. Bennett, J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th edition / J. Bennett, R. Dolin, M. Blaser // Elsevier/Saunders, 2015. – 4176 p.
87. Spach, D.H. Cytomegalovirus-induced hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation / D.H. Spach, J.E. Bauwens, D. Myerson [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 1993. - Vol. 16. - №1. - P. 142-144.
88. Tutuncuoglu, S.O. CMV-induced hemorrhagic cystitis as a complication of peripheral blood stem cell transplantation: case report / S.O. Tutuncuoglu, S. Yanovich, M. Ozdemirli // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 36. - №3. – P. 265–266.
89. Xu, L.P. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease / L.P. Xu, H.Y. Zhang, X.J. Huang [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2007. – Vol. 120. - №19. – P. 1666–1671.

90. Hariri, S. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006/ S. Hariri, E.R. Unger, M. Sternberg [et al.] // *J Infect Dis.* – 2011. - Vol. 204. - №4. – P. 566–573.
91. Аногенитальные (венерические) бородавки: клинические рекомендации/ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российская ассоциация колопроктологов, 2020. – 38 с. - URL:https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/204_1. - Текст: электронный.
92. Nebesio, C.L. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential / C.L. Nebesio, G.W. Mirowski, T.Y. Chuang // *Int J Dermatol.* – 2001. – Vol. 40. - №6. – P. 373–379.
93. Bosch, F.X. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group / F.X. Bosch, M.M. Manos, N. Munoz [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. - №11. – P. 796–802.
94. Parkin, D.M. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers/ D.M. Parkin, F. Bray // *Vaccine.* – 2006 – Vol. 24. - Suppl 3. – P. S11-S25.
95. Luria, L. Human Papillomavirus / L. Luria, G. Cardoza-Favarato // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 – P. 1-11.
96. Ибишев, Х.С. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии / Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин, А.А. Васильев [и др.] // *Вестник урологии.* – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 26-31.
97. Ибишев, Х.С. Эндоскопические и морфологические признаки хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита / Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин, Т.О. Лаптева [и др.] // *Урология.* – 2021. – № 3. – С. 45-49.

98. Badawi, H. Role of human papillomavirus types 16, 18, and 52 in recurrent cystitis and urinary bladder cancer among Egyptian patients / H. Badawi, H. Ahmed, A. Ismail [et al.] // *Medscape J Med.* – 2008. – Vol. 10. - №10.
99. Tanaka, T. Potential of hyperbaric oxygen in urological diseases / T. Tanaka, A. Minami, J. Uchida [et al.] // *Int J Urol.* – 2019. - Vol.26. - №9. - P. 860-867.
100. Nagai, T. Nicotine-induced hypoxia in rat urothelium deteriorates bladder storage functions / T. Nagai, T. Imamura, T. Ogawa [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2019. - Vol. 38. - №6. – P. 1560-1570.
101. Gotoh, D. Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, improves bladder blood supply and restores the initial phase of lower urinary tract dysfunction in diabetic rats / D. Gotoh, K. Torimoto, Y. Tatsumi [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2018. – Vol. 37. - №2. – P. 666-672.
102. Калинин, С.Ю. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний / С.Ю. Калинин, Д.А. Гусакова, Л.О. Ворслов [и др.] // *Эффективная фармакотерапия.* – 2016. – № 2. – С. 8-15.
103. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков, 2-е изд., год ред. В.А.Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. – 677 с.
104. Tanaka, T. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan / T. Tanaka, Y. Nitta, K. Morimoto [et al.] // *BMC Urol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1-5.
105. Лоран, О.Б. Клинико-морфологическое обоснование применения гипербарической оксигенации в лечении больных интерстициальным циститом / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, А.В. Серегин [и др.] // *Урология.* – 2011. – № 3. – С. 3-5.
106. Minami, A. Hyperbaric oxygen significantly improves frequent urination, hyperalgesia, and tissue damage in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical instillation of hydrogen peroxide / A. Minami, T. Tanaka, T. Otoshi [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2019. – Vol. 38. - №1. – P. 97–106.

107. Hanno, P.M. American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment / P.M. Hanno, D. Erickson, R. Moldwin [et al.] // J Urol. – 2015. – Vol. 193. - №5. – P. 1545–1553.
108. Konkle, K.S. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study / K.S. Konkle, S.H. Berry, M.N. Elliott [et al.] // J Urol. – 2012. – Vol. 187. - №2. – P. 508-512.
109. Roberts, R.O. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study / R.O. Roberts, E.J. Bergstralh, S.E. Bass [et al.] // BJU Int. – 2003. – Vol. 91. - №3. – P. 181–185.
110. Marcu, I. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome / I. Marcu, E.C. Campian, F.F. Tu // Semin Reprod Med. – 2018. – Vol. 36. - №2. – P. 123–135.
111. Erickson, D.R. Interstitial cystitis / D.R. Erickson, M.F. Davies // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 1998. – Vol. 9. - №3. – P. 174-183.
112. Cole, E.E. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? / E.E. Cole, H.M. Scarpero, R.R.Dmochowski // Neurourol Urodyn. – 2005. – Vol. 24. - №7. – P. 638-642.
113. Peters, K.M. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions / K.M. Peters, K.A. Killinger, M.H. Mounayer [et al.] // Urology. - 2011 – Vol. 78. - №2. – P. 301–308.
114. Chennamsetty, A. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population / A. Chennamsetty, I. Khourdaji, J. Goike [et al.] // Urology. – 2015. – Vol. 85. - №1. – P. 74–78.
115. Warren, J.W. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome / J.W. Warren, F.M. Howard, R.K. Cross [et al.] // Urology. – 2009. – Vol. 73. – №1. - P. 52-57.

116. Logadottir, Y. Inflammation characteristics in bladder pain syndrome ESSIC type 3C/classic interstitial cystitis / Y. Logadottir, D. Delbro, C. Lindholm [et al.] // *Int J Urol.* – 2014. – Vol. 21. - Suppl 1. – P. 75-78.
117. Akiyama, Y. Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review / Y. Akiyama, Y. Homma, Y. Maeda // *Histol Histopathol.* – 2019. – Vol. 34. - №1. – P. 25–32.
118. Homma, Y. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome / Y. Homma, Y. Akiyama, H. Tomoe [et al.] // *Int J Urol.* – 2020. – Vol. 27. - №7. P. 578-589.
119. Bhide, A. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome / A. Bhide, V. Taylor, V. Khullar // *Post Reprod Health.* – 2020. – Vol. 26. - №2. – P. 87-90.
120. Gish, B.A. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: symptoms, screening and treatment / B.A. Gish // *Nurs Womens Health.* – 2011. – Vol. 15. - №6. – P. 496-507.
121. Parsons, C.L. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity / C.L. Parsons, J. Dell, E.J. Stanford [et al.] // *Urology.* - 2002 – Vol. 60. - №4. - P. 573-578.
122. Kanter, G. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial / G. Kanter, Y.M. Komesu, F. Qaedan [et al.] // *Int Urogynecol J.* – 2016. – Vol. 27. - №11. – P. 1705–1711.
123. Kasyan, G. Safety and efficacy of pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study / G. Kasyan, Y. Kupriyanov, A. Karasev [et al.] // *Cent European J Urol.* – 2021. – Vol. 74, No. 2. – P. 201-207.
124. Grigoryan, B. Pentosan polysulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesions or glomerulations: systematic

- review and meta-analysis / B. Grigoryan, G. Kasyan, D. Pushkar [et al.] // *Ther Adv Urol.* – 2022. – Vol. 14.
125. Ha, T. Interstitial cystitis intravesical therapy / T. Ha, J.H. Xu // *Transl Androl Urol.* – 2017. – Vol. 6. - Suppl 2. – P. S171-S179.
126. Zhang, W. Intravesical treatment for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a network meta-analysis / W. Zhang, X. Deng, C. Liu [et al.] // *Int Urogynecol J.* – 2017. – Vol. 28. - №4. – P. 515–525.
127. Peeker, R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study / R. Peeker, M.A. Haghsheno, S. Holmäng [et al.] // *J Urol.* – 2000. – Vol. 164. - №6. – P. 1912–1915; discussion P. 1915–1916.
128. Ottem, D.P. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? / D.P. Ottem, J.M. Teichman // *Urology.* – 2005. – Vol. 66. - №3. – P. 494-499.
129. Chen, Y. The diagnostic and therapeutic efficacy of cystoscopy with hydrodistension and random biopsies in clinically suspected interstitial cystitis/bladder pain syndrome / Y. Chen, Z. Ying, Y. Xiao [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. - Vol. 265. – P. 156-161.
130. Ens, G. Role of cystoscopy and hydrodistention in the diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome / G. Ens, G.L. Garrido // *Transl Androl Urol.* – 2015. – Vol. 4. - №6. – P. 624-628.
131. Hillelsohn, J.H. Fulguration for Hunner ulcers: long-term clinical outcomes / J.H. Hillelsohn, S. Rais-Bahrami, J.I. Friedlander [et al.] // *J Urol.* – 2012. – Vol. 188. - №6. – P. 2238–2241.
132. Joussain, C. Intradetrusor injection of botulinum toxin A and sacral neuromodulation for neurogenic detrusor overactivity / C. Joussain, V. Phé, A. Even [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2017 – Vol. 53. - №6. – P. 991–997.
133. Chiu, B. Botulinum Toxin A for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis / B. Chiu, H.C. Tai, S.D. Chung [et al.] // *Toxins (Basel).* – 2016. – Vol. 8. - №7. – P. 1–5.

134. Akiyama, Y. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response / Y. Akiyama, A. Nomiya, A. Niimi [et al] // *Int J Urol.* – 2015. – Vol. 22. - №9. – P. 835-841.
135. Wang, J. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis / J. Wang, Y. Chen, J. Chen [et al] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. - №1. – P. 1-9.
136. Mateu Arrom, L. Long-term follow-up after cystectomy for bladder pain syndrome: pain status, sexual function and quality of life / L. Mateu Arrom, C. Gutiérrez Ruiz, O. Mayordomo Ferrer [et al.] // *World J Urol.* – 2019. – Vol. 37. - №8. – P. 1597-1603.
137. Laupland, K.B. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment / K.B. Laupland, T. Ross, J.D. Pitout [et al.] // *Infection.* – 2007. – Vol. 35. - №3. – P. 150-153.
138. Raz, R. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women / R. Raz, Y. Gennesin, J. Wasser [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2000. – Vol. 30. - №1. - P. 152-156.
139. Балан, В.Е. Нарушения биотопа влагалища в разные периоды жизни женщины: связь с дизурическими расстройствами. Взгляд гинеколога и уролога на причины и принципы лечения генитоуринарных расстройств / В.Е. Балан, Л.А. Синякова, О.В. Богдашевская; под редакцией В.Е. Радзинского // М.: Status Praesens, 2018. – 19 с.
140. Robinson, D. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction / D. Robinson, L.D. Cardozo // *Urology.* – 2003. – Vol. 62. - №4. - Suppl 1. – P. 45–51.
141. Jung, C. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women / C. Jung, L. Brubaker // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22. - №3. – P. 242-249.
142. Zárate, G. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells / G. Zárate, M.E. Nader-Macias // *Lett Appl Microbiol.* – 2006. – Vol. 43. - №2. – P. 174–180.

143. Gandhi, J. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management / J. Gandhi, A. Chen, G. Dagur [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016 – Vol. 215. - №6. – P. 704-711.
144. Palacios, S. Managing urogenital atrophy / S. Palacios // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 63. - №4. – P. 315–318.
145. DiBonaventura, M. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe / M. DiBonaventura, X. Luo, M. Moffatt [et al.] // *J Womens Health (Larchmt).* – 2015. - Vol. 24. - №9. – P. 713–722.
146. Hillery, S. The impact of genitourinary syndrome of menopause on continence / S. Hillery // *Br J Nurs.* – 2020. – Vol. 29. - №6. – P. 342-344.
147. Ермакова, Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения / Е.И. Ермакова // *Медицинский совет.* – 2019. – № 13. – С. 106-111.
148. Kagan, R. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause / R. Kagan, S. Kellogg-Spadt, S.J. Parish // *Drugs Aging.* – 2019. – Vol. 36. - №10. – P. 897-908.
149. Raz, R. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections / R. Raz, W.E. Stamm // *N Engl J Med.* – 1993. -Vol. 329. - №11. – P. 753-756.
150. Балан, В.Е. Генитоуринарный или урогенитальный синдром возможности длительной терапии / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева, Е.В. Тихомирова // *Медицинский совет.* – 2016. – № 12. – С. 98-101.
151. Leone Roberti Maggiore, U. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, M. Candiani [et al.] // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71. - №5. – P. 790-807.

152. Gabriel, B. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series / B. Gabriel, J. Nassif, P. Trompoukis [et al.] // *Urology*. – 2011. – Vol. 78. - №6. – P. 1269-1274.
153. Chapron, C. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification / C. Chapron, A. Fauconnier, M. Vieira [et al.] // *Hum Reprod*. – 2003. – Vol. 18. - №1. – P. 157–161.
154. Somigliana, E. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis / E. Somigliana, P. Vercellini, U. Gattei [et al.] // *Fertil Steril*. – 2007. – Vol. 87. - №6. – P. 1287-1290.
155. Kołodziej A. Urinary Tract Endometriosis / A. Kołodziej, W. Krajewski, Ł. Dołowy [et al.] // *Urol J*. – 2015. – Vol. 12. - №4. – P. 2213–2217.
156. Vercellini, P. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis / P. Vercellini, G. Frontino, A. Pisacreta [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol. 187. - №3. – P. 538-542.
157. Bonneau, C. Incidence of pre- and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications / C. Bonneau, S. Zilberman, M. Ballester [et al.] // *Minerva Ginecol*. – 2013. – Vol. 65. - №4. – P. 385–405.
158. Panel, P. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy / P. Panel, C. Huchon, S. Estrade-Huchon [et al.] // *Int Urogynecol J*. – 2016. - Vol. 27. - №3. – P. 445–451.
159. Villa, G. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria / G. Villa, M. Mabrouk, M. Guerrini [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2007. – Vol. 14. - №5. – P. 628–632.
160. Хачатрян, А.М. Клиника и диагностика эндометриоза мочевыводящих путей / А.М. Хачатрян, М.В. Мельников, В.Д. Чупрынин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 12. – С. 52-57.

161. Lee, H.Y. Zoster sine herpete causing facial palsy / H.Y. Lee, M.G. Kim, D.C. Park [et al.] // *Am J Otolaryngol.* – 2012. – Vol. 33. - №5. – P. 565–571.
162. Brännström, Å. A Method for Estimating the Number of Infections From the Reported Number of Deaths / Å. Brännström, H. Sjödin, J. Rocklöv // *Front Public Health.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1-7.
163. O'Brien, V.P. Recurrent *Escherichia coli* Urinary Tract Infection Triggered by *Gardnerella vaginalis* Bladder Exposure in Mice / V.P. O'Brien, M.S. Joens, A.L. Lewis [et al.] // *J Vis Exp.* – 2020. – P. 1-20.
164. Ключагина, Ю.И. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей / Ю.И. Ключагина, З.А.Соколова, М.А. Барышникова // *Онкопедиатрия* – 2017. – № 4 (1) – С. 49-55
165. Ai, L. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond / L. Ai, A. Xu, J. Xu // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – Vol. 1248. – P. 33-59.
166. Szczepaniak, K. Evaluation of spatial PD1 and PD-L1 expression in inflammatory bowel disease samples - a pilot study / K. Szczepaniak, W. Paskal, Z. Kuśmierczyk [et al.] // *Pol J Pathol.* – 2022. – Vol. 73. - №1. – P. 50–59.
167. Sharpe, A.H. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway / A.H. Sharpe, K.E. Pauken // *Nat Rev Immunol.* – 2018. – Vol. 18. - №3. – P. 153–167.
168. Han, Y. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer / Y. Han, D. Liu, L. Li // *Am J Cancer Res.* – 2020. – Vol. 10. - №3. – P. 727–742.
169. Косова, И.В. Экспрессия PD-L1 при раке мочевого пузыря на фоне хронической герпесвирусной инфекции: результаты пилотного исследования / И.В. Косова, О.Б. Лоран, Л.А. Синякова [и др.] // *Фарматека* - 2018.- № 6 (359). - С. 98–103.
170. Magryś, A. The role of programmed death ligand 1 pathway in persistent biomaterial-associated infections / A. Magryś, J. Paluch-Oleś, A. Bogut [et al.] // *J Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. - №8. – P. 544–552.

171. Schönrich, G. The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance. / G. Schönrich // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1-14.
172. Murata, T. Human Herpesvirus and the Immune Checkpoint PD-1/PD-L1 Pathway: Disorders and Strategies for Survival / T. Murata // *Microorganisms.* - 2021 – Vol. 9. - №4. – P. 1–8.
173. Порсохонова, Д.Ф. Основные вопросы диагностики и лечения клинических форм папилломавирусной инфекции гениталий / Д.Ф. Порсохонова, Т.А. Набиев, Б.Д. Алимов [и др.] // *Журнал теоретической и клинической медицины.* – 2016. – № 2. – С. 94–100.
174. Серов, В.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения / В.Н. Серов, М.А. Твердикова, В.Л. Тютюнник // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1170–1173.
175. van de Wijgert, J. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs / J. van de Wijgert, M.C. Verwijs // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127. - №2. – P. 287–299.
176. Цистит у женщин: клинические рекомендации. Российское общество урологов, 2021. – 35 с. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. - Текст: электронный.
177. Инфекции мочевых путей. Часть 1. Методические рекомендации №57. А.В. Зайцев, Т.С. Перепанова, М.Ю. Гвоздев [и др.]. М.: «АБВ-пресс», 2017. – 29 с.
178. Ходырева, Л.А. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? / Л.А. Ходырева, А.В. Зайцев, А.Н. Берников [и др.] // *РМЖ.* – 2020. – Т. 28, № 11. – С. 69-74.