



¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Дифференцированный подход к диагностике резистентного гиперактивного мочевого пузыря у женщин

Т.А. Тетерина¹, И.А. Аполихина^{1,2}, П.В. Глыбочко², О.С. Безнощенко¹, Л.В. Кречетова¹

Адрес для переписки: Татьяна Александровна Тетерина, palpebra@inbox.ru

Актуальность. Рациональная терапия резистентного гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) является одной из актуальных проблем в современной урологии. В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих инфекционную этиологию резистентного ГМП. В этой связи как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению цитокинов в моче, некоторые из которых, в частности интерлейкин 8, имеют доказанную провоспалительную активность.

По некоторым данным, фактор роста нервов в моче (м-ФРН) может также выступать в роли медиатора в модуляции уротелиального ответа на воспаление и порога восприятия ургентности при ГМП.

Цель исследования. Изучить роль маркеров воспаления и пролиферации (интерлейкина 8 и м-ФРН) в диагностике резистентного ГМП у женщин.

Материал и методы. Отобрано 313 образцов мочи, из них 80 образцов мочи в контрольной группе и 79 в исследуемых группах с резистентным ГМП и хроническим циститом до начала терапии. Все пациентки получали антибактериальную терапию в течение десяти дней. Впоследствии в исследуемых группах было отобрано 79 проб мочи через две недели (второй визит) после лечения и 75 через шесть месяцев после лечения (третий визит).

Результаты. Установлено, что в группе женщин с хроническим циститом уровень интерлейкина 8 в моче был в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе, а в группе с резистентным ГМП – в 1,7 раза ($p < 0,05$). При сравнительной оценке уровня интерлейкина 8 в моче в исследуемых группах во время второго и третьего визитов было выявлено его статистически значимое снижение по сравнению с исходной концентрацией. Концентрация м-ФРН до лечения в группах пациенток статистически значимо не различалась, что подтверждает выдвинутое нами предположение о роли воспаления не только при хроническом цистите, но и при резистентном ГМП.

Вывод. Рекомендуется использовать определение концентрации в моче интерлейкина 8 и м-ФРН в качестве биомаркеров для диагностики и мониторинга прогрессии резистентного ГМП, а также прогнозирования эффективности терапии как хронического цистита, так и резистентного ГМП.

Ключевые слова: резистентный гиперактивный мочевой пузырь, хронический цистит, интерлейкин 8, фактор роста нервов в образцах мочи



Актуальность проблемы

В современной медицинской литературе все чаще встречается термин «резистентный гиперактивный мочевой пузырь» (ГМП). Это состояние характеризуется сохранением симптоматики после проведения лечения более чем двумя М-холиноблокаторами и тренировки мочевого пузыря дольше года [1]. При резистентном ГМП достаточно сложно подобрать адекватную терапию. Это, возможно, связано с недостаточной изученностью механизмов патогенеза данного симптомокомплекса, при котором важную роль играет персистенция инфекции в слизистой мочевого пузыря. Так, в пилотном исследовании, проведенном N. Rodhe и соавт., у 34% пациенток с резистентным ГМП была обнаружена бактериурия $\geq 10^3$ КОЕ/мл [2]. Хроническое воспаление мочевого пузыря сопровождается инфильтрацией стенки мочевого пузыря мононуклеарами (макрофагами, лимфоцитами, тучными и плазматическими клетками), которая приводит к необратимым изменениям в его тканях: фиброзу, гиперактивности детрузора и гипералгезии [3]. Слизистая оболочка мочевого пузыря, постоянно подвергающаяся растяжению и сокращениям, покрыта уротелием, который содержит многочисленные рецепторы и уроплакины и выполняет защитную функцию [4, 5]. В структуре уротелия имеется слой гликозаминогликан-хондроитинсульфатов, гиалуроната натрия, гликопротеинов и муцинов для защиты от повреждающих факторов и предотвращения адгезии уропатогенов. Повреждение уротелия сопровождается кровоизлиянием и продукцией цитокинов, запускающих пролиферацию и активацию тучных клеток [6–9].

В последнее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе большое внимание уделяется изучению цитокинов – биологически активных веществ белковой природы, выполняющих медиаторные функции в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления. Некоторые ци-

токины, в частности интерлейкин (ИЛ) 1-бета, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа, имеют доказанную провоспалительную активность. Повышение их концентрации в крови и биологических жидкостях является маркером воспалительного процесса. Так, ИЛ-8, секретлируемый клетками мочевого пузыря и почек, играет важную роль в активации миграции нейтрофилов при внедрении уропатогенов [10, 11]. Пик экспрессии большинства цитокинов и хемокинов достигается примерно через 24 часа после внедрения уропатогена и возвращается к исходным показателям через две недели [11].

ИЛ-8 относится к СХС-хемокинам и является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофилов. Это самый ранний провоспалительный цитокин, продуцируемый многими клетками, включая моноциты, макрофаги, Т-клетки, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки, кератиноциты, гепатоциты, астроциты и хондроциты. Наряду с другими цитокинами ИЛ-8 участвует в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, ангиогенезе, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления. Некоторые авторы акцентируют внимание на диагностическом значении ИЛ-8 при инфекциях урогенитального тракта [6, 8, 9, 11]. Повышение концентрации ИЛ-8 в моче может свидетельствовать не только о воспалении при хроническом цистите, но и о латентном воспалении у пациентов с резистентным ГМП. В алгоритм обследования пациенток с ГМП целесообразно включать определение уровня ИЛ-8 для выбора оптимальной и эффективной патогенетически обоснованной терапии [12].

Следует отметить, что появляется все больше данных, подтверждающих инфекционную этиологию резистентного ГМП. R.K. Khasriya и соавт. впервые установили, что внутриклеточная бактериальная колонизация может быть причиной ГМП [13], позже это подтвердили и другие исследователи.

В настоящее время в качестве биомаркера ГМП также предлагается рассматривать фактор роста нервов в моче (м-ФРН) – нейротрофический фактор, продуцируемый уротелием и гладкомышечными клетками [14–18]. Хроническое воспаление сопровождается повышением секреции м-ФРН у пациентов с ГМП и детрузорной гиперактивностью, приводящим к морфологическим изменениям в системе чувствительных и двигательных нейронов мочевого пузыря и, следовательно, к детрузорной гиперактивности [19–21]. Считается, что м-ФРН играет ключевую роль в корреляции между воспалением и болевой импульсацией, так как он продуцируется клетками уротелия, гладкомышечными и тучными клетками. При этом м-ФРН активирует их дегрануляцию и пролиферацию [14]. Повышенный уровень м-ФРН обнаружен при таких заболеваниях, как ГМП, интерстициальный цистит и простатит [10, 15–18]. Уровень м-ФРН может играть важную роль во взаимосвязи между субуротелиальными чувствительными волокнами и гиперчувствительностью детрузора [10, 15, 16]. Кроме того, м-ФРН также является медиатором в модуляции уротелиального ответа на воспаление и порога восприятия ургентности.

Н.Т. Liu и соавт. исследовали уровень ФРН в сыворотке крови и моче 34 пациенток, страдающих резистентным ГМП. Было выявлено значительное повышение уровня м-ФРН по сравнению с контрольной группой (n = 31). Не было обнаружено значимых различий в уровне м-ФРН среди женщин с ГМП, которые не отмечали непроизвольную утечку мочи вследствие императивного позыва, и среди тех, у кого заболевание сопровождалось императивным недержанием мочи. После трехмесячного курса лечения солифенацином уровень м-ФРН оставался стабильно высоким, вследствие чего авторы предположили, что резистентный ГМП может быть вызван хронической инфекцией [18].

Учитывая вышесказанное, нами было проведено исследование

урология



с целью изучения роли маркеров воспаления и пролиферации (ИЛ-8 и м-ФРН) в диагностике резистентного ГМП.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное сравнительное открытое исследование было включено 79 пациентов: 32 женщины с подтвержденным диагнозом «резистентный ГМП» и 47 женщин с диагнозом «хронический неспецифический бактериальный цистит». С использованием таблицы случайных чисел была проведена блочная рандомизация, в результате которой пациентки были разделены на четыре группы.

В первую группу вошли 19 женщин с хроническим циститом. Им был проведен курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизма. В течение десяти дней семь (36,8%) пациенток получали левофлоксацин по 500 мг/сут внутрь, 11 (57,9%) – цефиксим по 400 мг/сут внутрь. Одна (5,3%) женщина в течение семи дней принимала фосфомицина трометамол 3 г внутрь однократно в сочетании с нитрофурантоином по 100 мг два раза в день (в связи с наличием микст-инфекции и разной чувствительности микроорганизмов). Далее им производились четыре внутрипузырные инстилляции гиалуроната натрия по одной процедуре в неделю.

Вторую группу составили 28 женщин с хроническим циститом, которым был проведен только десятидневный курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизма. 11 (39,3%) пациенток принимали левофлоксацин по 500 мг/сут внутрь и 16 (57,1%) – цефиксим по 400 мг/сут внутрь. Одна (3,6%) пациентка получала фосфомицина трометамол по 3 г внутрь дважды в сутки (в связи с резистентностью выделенного патогенного организма к цефалоспорином).

Пациенткам третьей группы (17 женщин с резистентным ГМП) также сначала была проведена комплексная терапия антибактериальными препаратами в течение десяти дней. Семи (41,2%) пациенткам был назначен левофлоксацин по 500 мг/

сут внутрь, десяти (58,8%) – цефиксим по 400 мг/сут внутрь. Далее они прошли курс из четырех внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия.

В четвертой группе 15 женщин с резистентным ГМП получали только десятидневный курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности микроорганизма. Шесть (40%) пациенток принимали левофлоксацин по 500 мг/сут внутрь и девять (60%) пациенток – цефиксим по 400 мг/сут внутрь.

Пациенткам первой и третьей групп (n = 36) был назначен курс из четырех внутрипузырных введений раствора гиалуроната натрия по 50 мл один раз в неделю. После самостоятельного опорожнения мочевого пузыря и обработки наружных половых органов 0,2%-ным раствором Октенисепта проводили катетеризацию мочевого пузыря стерильным уретральным катетером, затем вводили раствор гиалуроната натрия. Пациенткам не рекомендовалось опорожнять мочевой пузырь в течение одного-двух часов для увеличения экспозиции препарата. Состояние пациенток оценивалось в динамике: исходно, через две недели (визит 2), шесть (визит 3) и 12 (визит 4) месяцев после лечения.

Для количественного определения концентрации м-ФРН и ИЛ-8 было отобрано 313 образцов мочи. Из них 80 образцов мочи пациенток контрольной группы, не имевших в анамнезе и на момент проведения исследования заболеваний урогенитального тракта и признаков инфекции мочевыводящих путей по данным экспресс-теста, а также образцы в исследуемых группах: 79 до начала терапии, 79 через две недели после лечения (второй визит) и 75 (4 пациентки выбыли) через 6 месяцев после лечения (третий визит). Забор мочи осуществлялся в стерильную пробирку объемом 10 мл, после чего полученные биообразцы на льду в течение 15–20 минут доставлялись в лабораторию. Образцы центрифугировались в течение десяти минут при 3000 об/мин и температуре 4 °С. Для хранения супернатанты разливали в про-

бирки типа Эппендорф по 1 мл, хранили до анализа при температуре -80 °С.

Для количественного определения м-ФРН использовали набор Human beta-NGF ELISA (RayBio, США), ИЛ-8 в моче – набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови и моче («Вектор-Бест», Россия). Измерение оптической плотности в обоих случаях проводилось с помощью планшетного спектрофотометра Expert plus (Австрия).

При описании полученных результатов определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), среднее квадратичное отклонение (σ), частоту встречаемости качественных признаков (%), доли единицы), асимметрию и эксцесс с их ошибками, моду, медиану, квантили и 10-й, 90-й перцентили. Показатели асимметрии и эксцесса позволили оценить характер распределения, в первую очередь соответствие норме.

Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала – Уоллиса и Манна – Уитни. Для определения различий между номинальными показателями (%) использовали критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) и точный критерий Фишера для малых выборок. В случае последовательных измерений показателей мочи одного и того же пациента – критерии Фридмана и Т-критерий Вилкоксона для парных случаев, а также критерий Мак-Немара. Различия между сравниваемыми величинами признавались значимыми при $p < 0,05$. Учитывался эффект множественных сравнений.

Результаты

Концентрация ИЛ-8 в моче

Измерение концентрации ИЛ-8 в моче имеет диагностическое значение при инфекциях урогенитального тракта [4, 6, 7, 9]. Мониторинг содержания ИЛ-8 в моче позволяет оценить степень выраженности воспалительного процесса. Вследствие чего



этот показатель был выбран для оценки эффективности проводимого лечения у пациенток с резистентным ГМП и хроническим циститом по сравнению со здоровыми женщинами и в динамике.

Было установлено, что у пациенток с хроническим циститом уровень ИЛ-8 в моче был в 2,4 раза выше, чем у пациенток контрольной группы, а у пациенток с резистентным ГМП в 1,7 раза ($p < 0,05$). Был сделан вывод о наличии и ведущей роли воспалительного компонента не только при хроническом цистите, но и при резистентном ГМП (табл. 1). Статистически значимых различий между группами в результате проведения внутривезикулярной инстилляции гиалуронатом натрия не выявлено. Отсутствие статистически значимых результатов в данном случае связано с небольшим количеством пациенток в группах.

Через две недели, а также через шесть месяцев после проведенной терапии у всех пациенток была повторно определена концентрация ИЛ-8 в моче (табл. 1). На момент второго и третьего визитов было выявлено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-8 в моче пациенток исследуемых групп по сравнению с исходными данными.

Отмечена статистически значимая положительная динамика концентрации ИЛ-8 у пациенток с хроническим циститом, в то время как у пациенток с резистентным ГМП статистически значимой разницы не обнаружено, но наблюдалась тенденция к уменьшению уровня ИЛ-8. Данный факт может быть обусловлен недостаточностью проведенной антибактериальной терапии и терапии гиалуронатом натрия, снижением эффективности последнего с течением времени.

В первой группе концентрация ИЛ-8 в моче снизилась в шесть раз (с $59,5 \pm 5$ до $9,4 \pm 2,8$ пг/мл), во второй в 4,7 раза (с $53,3 \pm 16$ до $11,3 \pm 3,8$ пг/мл), в третьей в 3,9 раза (с $45,4 \pm 12,5$ до $11,7 \pm 3,2$ пг/мл) и в четвертой в 1,6 раза (с $32,5 \pm 9,9$ до $20,5 \pm 6,9$ пг/мл) ($p < 0,01$). Таким образом, в первой и третьей группах эффективность проведен-

Таблица 1. Концентрация ИЛ-8 в моче у пациенток исследуемых групп исходно, а также через две недели и шесть месяцев после лечения

Группа	Концентрация ИЛ-8, пг/мл		
	исходно	визит 2	визит 3
Первая (n = 19)	$59,5 \pm 20,5$	$23,1 \pm 8,5$	$9,4 \pm 2,8$
Вторая (n = 28)	$53,3 \pm 16$	$24,5 \pm 8$	$11,3 \pm 3,8$
Третья (n = 17)	$45,4 \pm 12,5$	$29,9 \pm 10,8$	$11,7 \pm 3,2$
Четвертая (n = 15)	$32,5 \pm 9,9$	$26,9 \pm 10,1$	$20,5 \pm 6,9$
Контроль (n = 80)	$23,7 \pm 2,9$	–	–

Таблица 2. Концентрация м-ФРН_n в исследуемых группах

Группа	Концентрация м-ФРН _n , пг/мл	
	до лечения	после лечения
Первая (n = 19)	$0,8 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,5$
Вторая (n = 28)	$0,9 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$
Третья (n = 17)	$1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,5$
Четвертая (n = 15)	$0,9 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$

ной терапии оказалась статистически значимо выше, чем во второй и четвертой. Такие результаты, вероятно, связаны с проведением курса терапии гиалуронатом натрия, способствующей восстановлению поврежденного слоя уротелия.

При проведении корреляционного анализа также была обнаружена слабая прямая зависимость между концентрацией ИЛ-8 и количеством лейкоцитов в моче ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Было отмечено: концентрация ИЛ-8 увеличивается также при повышении лейкоцитов в моче и наличии более одного полового партнера, что еще раз подтверждает инфекционно-воспалительный генез заболеваний.

Концентрация м-ФРН

Для ГМП характерно увеличение уровня ФРН в ткани мочевого пузыря и в образцах мочи, поэтому определение уровня м-ФРН может рассматриваться в качестве значимого биомаркера для диагностики и мониторинга прогрессирования ГМП. В многочисленных исследованиях также обсуждается использование показателей м-ФРН в качестве маркера воспаления.

В данном исследовании средние значения м-ФРН были нормированы на концентрацию креатинина в моче. Формула: $m\text{-ФРН}_n = m\text{-ФРН} : \text{креатинин}$.

При оценке полученных данных установлено, что концентрация м-ФРН до лечения в группах па-

циенток статистически значимо не различалась (табл. 2), что может подтверждать наше предположение о роли воспалительной реакции как при резистентном ГМП, так и при хроническом цистите. Отсутствие различий данного биомаркера, возможно, свидетельствует об одинаковой степени выраженности процесса в тканях при указанных состояниях.

Сравнительный анализ уровня м-ФРН после лечения в исследуемых группах также не выявил статистически значимых различий.

При этом в первой и третьей группах была отмечена тенденция к увеличению экспрессии м-ФРН, в остальных группах – наоборот, к уменьшению. В некоторых исследованиях показано, что экспрессия м-ФРН увеличивается при воспалительных заболеваниях, при которых м-ФРН может играть роль ингибитора воспалительного процесса [22]. Однако при сравнительной суммарной оценке динамики изменения концентрации м-ФРН статистически значимых различий между группами не выявлено (рисунок).

При проведении корреляционного анализа Спирмена была обнаружена слабая прямая зависимость между концентрацией м-ФРН и длительностью заболевания ($r = 0,27$, $p < 0,05$), а также умеренная прямая зависимость между концентрацией м-ФРН и количеством рецидивов в год после лечения ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Таким образом, чем длительнее период заболевания, тем

урология

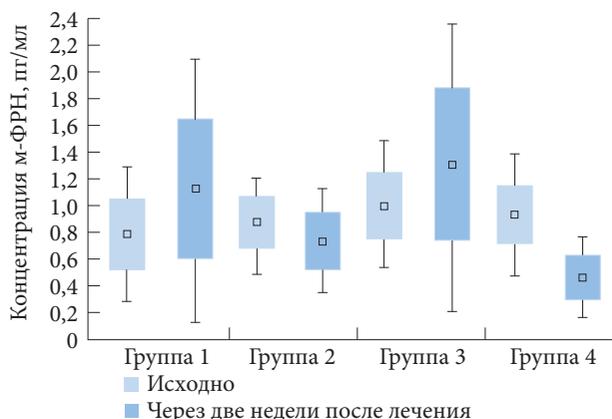


Рисунок. Концентрация м-ФРН в исследуемых группах исходно и через две недели после лечения

выше концентрация м-ФРН и тем больше количество рецидивов.

Обсуждение

По нашему мнению, целесообразным является включение определения концентрации ИЛ-8 в моче в перечень обследования пациенток. По результатам проведенного исследования, в исследуемых группах уровень ИЛ-8 в моче был в два раза выше, чем в контрольной группе. Это позволило нам сделать вывод о ведущей роли воспалительного компонента не только при хроническом цистите, но и при резистентном ГМП.

В многочисленных исследованиях обсуждается м-ФРН в качестве маркера воспаления [15–18]. При анализе собственных результатов относительно концентрации м-ФРН до лечения в группах пациенток значимых различий не отмечалось, что может подтверждать наше предположение о роли воспалительной реакции при резистентном ГМП, как и при хроническом цистите. Можно также констатировать: чем длительнее период заболевания, тем выше концентрация м-ФРН и тем больше количество рецидивов после проведенного лечения. Таким образом, оп-

ределение уровня м-ФРН можно рассматривать как значимый биомаркер для диагностики и мониторинга прогрессирования ГМП, а также прогнозирования эффективности лечения хронического цистита.

При сравнительной оценке концентрации ИЛ-8 до и после лечения в группах с хроническим циститом была отмечена статистически значимая положительная динамика. Несмотря на то что у пациенток с резистентным ГМП также наблюдалась тенденция к уменьшению уровня ИЛ-8, статистически значимой разницы не зафиксировано. Данный факт может быть обусловлен недостаточностью курсов антибактериальной терапии и терапии гиалуронатом натрия, снижением эффективности последнего с течением времени.

В группах пациенток, которым проводилась комбинированная терапия, эффективность лечения оказалась статистически значимо выше, что, вероятно, обусловлено проведением курса терапии гиалуронатом натрия, который восстанавливает поврежденный слой уротелия.

Однако при анализе изменения концентрации м-ФРН в первой и третьей группах, в комплекс терапии которых входили четыре внутрипузырные инстилляции гиалуроната натрия, обнаружена тенденция к увеличению экспрессии м-ФРН, во второй и четвертой группах (без назначения инстилляций гиалуроновой кислоты) – к уменьшению. В некоторых исследованиях показано, что экспрессия м-ФРН увеличивается при воспалительных заболеваниях, при которых м-ФРН играет роль ингибитора воспаления [22].

Таким образом, включение внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия в комплексную терапию хронического цистита

и резистентного ГМП значительно повышает эффективность лечения. Комбинированная терапия должна проводиться поэтапно и быть патогенетически обоснованной. Первый этап – десятидневный курс антибактериальной терапии. Выбор антибиотика осуществляется согласно чувствительности выделенного микроорганизма по данным культурального исследования мочи и наличия урогенитальной инфекции при исследовании отделяемого уретры методом полимеразной цепной реакции. Вторым этапом – курсом внутрипузырных введений раствора гиалуроната натрия по 50 мл раз в неделю (от четырех до пяти введений). В связи с тем что данная терапия недостаточно купирует некоторые симптомы резистентного ГМП (ургентность, количество мочеиспусканий), необходимо использовать дополнительные методы лечения на следующих этапах: длительный прием М-холиноблокаторов, нейростимуляция, тренировка мочевого пузыря и мышц тазового дна и др.

Вывод

Определение маркеров воспаления и пролиферации (ИЛ-8 и м-ФРН) может быть рекомендовано для использования в качестве биомаркеров для диагностики и мониторинга прогрессирования резистентного ГМП, а также прогнозирования эффективности терапии как хронического цистита, так и резистентного ГМП.

На начальном этапе ведения пациенток и с резистентным ГМП, и с хроническим циститом необходимо проведение патогенетически обоснованной комбинированной терапии, состоящей из десятидневного курса антибактериальной терапии и четырех-пяти внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия. 🌐

Литература

- Walsh C.A., Cheng Y., Siddins A. et al. Low-count bacteriuria in refractory idiopathic detrusor overactivity versus controls // *Int. J. Urogynecol.* 2011. Vol. 25. P. 11–15.
- Rodhe N., Englund L., Mölstad S. et al. Bacteriuria is associated with urge urinary incontinence in older women // *Scand. J. Prim. Health Care.* 2008. Vol. 26. № 1. P. 35–39.
- Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis // *Ther. Adv. Urol.* 2011. Vol. 3. № 1. P. 19–33.
- Apodaka G. The uroepithelium: not just a passive barrier // *Traffic.* 2004. Vol. 5. № 3. P. 117–128.
- Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 4. Suppl. P. 9–16.
- Graham E., Chai T.C. Dysfunction of bladder urothelium and



- bladder urothelial cells in interstitial cystitis // *Curr. Urol. Rep.* 2006. Vol. 7. № 6. P. 440–446.
7. *Sivick K.E., Mobley H.L.* Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract // *Infect. Immun.* 2010. Vol. 78. № 2. P. 568–585.
 8. *Hurst R.E.* Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract // *World J. Urol.* 1994. Vol. 12. № 1. P. 3–10.
 9. *Lilly J.D., Parsons C.L.* Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990. Vol. 171. № 6. P. 493–496.
 10. *Janeway C.* Immunobiology. The immune system in health and disease. 6th ed. New York: Garland Science, 2005.
 11. *Ingersoll M.A., Kline K.A., Nielsen H.V. et al.* G-CSF induction early in uropathogenic *Escherichia coli* infection of the urinary tract modulates host immunity // *Cell. Microbiol.* 2008. Vol. 10. № 12. P. 2568–2578.
 12. *Лесовой В.Н., Гарагацкий И.А., Колупаев С.М. и др.* Диагностическое значение определения уровня провоспалительных цитокинов в моче больных гиперактивным мочевым пузырем // *Экспериментальна і клінічна медицина.* 2011. № 2. С. 159–161.
 13. *Khasriya R.K., Ismail S., Wilson M. et al.* A new aetiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells // *Int. J. Urogynecol.* 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. 141–142.
 14. *Steers W.D., Kolbeck S., Creedon D., Tuttle J.B.* Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. № 5. P. 1709–1715.
 15. *Liu H.T., Kuo H.C.* Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis // *Urology.* 2007. Vol. 70. № 3. P. 463–468.
 16. *Kim J.C., Park E.Y., Seo S.I. et al.* Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 5. P. 1773–1776.
 17. *Liu H.T., Kuo H.C.* Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder // *J. Urol.* 2008. Vol. 179. № 6. P. 2270–2274.
 18. *Liu H.T., Chancellor M.B., Kuo H.C.* Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 4. P. 700–706.
 19. *Yin X., Hou T., Liu Y. et al.* Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. e14223.
 20. *Bishop B.L., Duncan M.J., Song J. et al.* Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 625–630.
 21. *Song J., Bishop B.L., Li G. et al.* TLR4-initiated and cAMP-mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder // *Cell Host Microbe.* 2007. Vol. 1. № 4. P. 287–298.
 22. *Ochodnický P., Cruz C.D., Yoshimura N. et al.* Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target // *Neurourol. Urodyn.* 2011. Vol. 30. № 7. P. 1227–1241.

Differential Approach to Diagnostics of Resistant Overactive Bladder in Women

T.A. Teterina¹, I.A. Apolikhina^{1,2}, P.V. Glybochko², O.S. Beznoshchenko¹, L.V. Krechetova¹

¹ *Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology*

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Tatyana Aleksandrovna Teterina, palpebra@inbox.ru

Relevance. Rational therapy of resistance overactive bladder (OAB) is one of the most pressing problems in the modern urology. Currently, amount of data confirming infectious etiology of resistance OAB still continue to grow. In connection with this, a great attention is paid both in domestic and international literature to examination of urinary cytokines, particularly, to interleukin-8 (IL-8) with proved pro-inflammatory activity. According to some publications, urinary nerve growth factor (u-NGF) may also be considered as a mediator modulating urothelial response against inflammation as well as urgency threshold under resistance OAB.

Aim of study. To study a role of inflammatory and proliferative markers (interleukin-8 and u-NGF) in diagnostics of resistant OAB in women.

Material and methods. 313 urine samples were collected: 80 samples were collected in control group, 79 samples – study groups that were collected before treatment from patients with resistant OAB and chronic cystitis. All patients were treated with antibacterial therapy for 10 days. 2 weeks (second visit) and 6 months after treatment (third visit), 79 and 75 urine samples were collected from patients of study groups.

Results. It was found that in women with chronic cystitis and resistant OAB level of IL-8 was higher by 2.4- and 1.7-fold, respectively, compared to control group ($p < 0.05$). By making a comparative evaluation of urinary IL-8 level measured during second and third visit, it was significantly decreased compared to initial concentration. Before treatment, concentration of u-NGF did not significantly differ between study groups, thus proving our earlier conclusion about a role for inflammation not only during chronic cystitis, but during resistant OAB as well.

Conclusion. It is recommended to measure concentration of urinary interleukin-8 and u-NGF as biomarkers to diagnose and monitor progression of resistant OAB as well as predict therapeutic efficacy under chronic cystitis and resistant OAB.

Key words: resistant overactive bladder, chronic cystitis, interleukin-8, urinary nerve growth factor

Урология