



Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом

М.В. Ковылина, А.В. Зайцев, Р.А. Ибрагимов, И.Л. Корсунская

Адрес для переписки: Андрей Владимирович Зайцев, zaitcevandrew@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы диагностики и лечения таких симптомокомплексов, как синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) и интерстициальный цистит. На примере ферментного препарата Лонгидаза обсуждается возможность включения в комплексную терапию больных СБМП препаратов, позволяющих проводить профилактику развития или прогрессирования фиброза детрузора. Подчеркивается, что Лонгидаза может быть рекомендована с целью коррекции нарушений, возникающих на фоне воспаления, а также для профилактики развития прогрессирующего фиброза в стенке мочевого пузыря, предотвращения потери его емкости и восстановления эластичности детрузора.

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, цистоскопия, гидробуживание, ферментная терапия, Лонгидаза

Описательный термин «интерстициальный цистит» (ИЦ) был впервые предложен А.Ж. Skene (1887) в книге, посвященной болезням женского мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, а в 1915 г. G. Hunner опубликовал данные о наличии язвы в мочевом пузыре при цистоскопии примерно у 20% больных этой группы. К сожалению, из-за недостатка рандомизированных исследований этиопатогенез данного заболевания в настоящее время известен не до конца. Согласно современным представлениям, основными звеньями патогенеза заболевания являются аберрантная дифферен-

циация эпителия мочевого пузыря, нарушение нейронной активности и мастоцитоз детрузора.

Вместе с тем название «интерстициальный цистит» фокусирует внимание на мочевом пузыре, который может быть лишь видимым проявлением действия различных этиологических факторов. Многообразие симптомов и различия в восприимчивости пациентов к лечению указывают на полиэтиологичность синдрома болезненного мочевого пузыря (СБМП) и интерстициального цистита.

Исследования последних лет свидетельствуют, что пациенты с СБМП/ИЦ значительно чаще, чем

лица в контрольной группе, имеют симптомы, не связанные напрямую с заболеванием мочевого пузыря. Нередко у больных этой группы наблюдаются фибромиалгия, синдром хронической усталости, синдром раздраженного кишечника, аллергия, астма, вульводиния и др. [1, 2].

Обследование пациентов и диагностика СБМП/ИЦ в медицинских центрах Европы, Северной Америки и Японии значительно различаются. Этим фактом объясняется различие в эпидемиологических данных о заболеваемости в разных странах. По некоторым оценкам, в США около 3–6% от общего числа женщин страдают СБМП/ИЦ. Количество больных в настоящее время может достигнуть 12 млн человек, из которых 1–4 млн составят мужчины. Практика показывает, что окончательный диагноз «интерстициальный цистит» устанавливается в среднем спустя 3–4 года от начала заболевания, при этом больные обращаются нередко к нескольким специалистам (гинеколог, уролог, невролог и др.).

Международное общество по изучению СБМП (European Society for the Study of IC/PBS – ESSIC, с 2010 г. – International Society for the Study of BPS), созданное в 2003 г. и объединяющее специалистов в этой области из разных стран,



считает, что название «синдром болезненного мочевого пузыря» (Bladder Pain Syndrome, BPS) лучше соответствует представлениям о заболевании и современной номенклатуре болевых синдромов, чем «интерстициальный цистит» [3]. По рекомендациям ESSIC, СБМП можно диагностировать на основании хронической (> 6 месяцев) тазовой боли, давления или дискомфорта, связанных по ощущениям с мочевым пузырем, в сочетании, по крайней мере, с одним из мочевых симптомов, таких как

ургентное или учащенное мочеиспускание. Схожие по клиническим проявлениям заболевания, как причина имеющих симптомов, должны быть исключены. Дальнейшая документация и классификация СБМП предпринимаются в зависимости от результатов цистоскопии с гидробуживанием и патоморфологического исследования биоптатов. Обозначение типа СБМП предложено проводить с помощью цифры и буквы: первый символ (1, 2 или 3) показывает данные, полученные при цистоскопии с гидробуживанием мочевого пузыря, а второй символ (А, В или С) – данные биопсии (табл.).

Характерным цистоскопическим признаком СБМП следует считать наличие гломеруляций 2–3-й степени или гуннеровского поражения (возможно их сочетание) в мочевом пузыре. Гломеруляции представляют собой подслизистые петехиальные кровоизлияния, которые выявляются при цистоскопии с максимальным наполнением мочевого пузыря (гидробуживанием). При 2-й степени тяжести поражения мочевого пузыря это большие субмукозные кровоизлияния, а при 3-й степени – диффузные, тотальные кровоизлияния в слизистую. Термин «гуннеровская язва» был заменен «гуннеровским поражением». Гуннеровская язва не является хронической язвой, а скорее особым воспалительным поражением, представляющим глубокий разрыв слизистой и подслизистого слоя, спровоцированный растяжением мочевого пузыря. Слово «язва» подразумевает,

Таблица. Классификация типов синдрома болезненного мочевого пузыря на основании данных цистоскопии с гидробуживанием и биопсии мочевого пузыря

Биопсия	Цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря			
	Не сделана	Нормальная	Гломеруляции	Гуннеровское поражение
Не сделана	XX	1X	2X	3X
Нормальная	XA	1A	2A	3A
Неубедительная	XB	1B	2B	3B
Позитивная	XC	1C	2C	3C

А – цистоскопия: гломеруляции 2–3-й степени,

В – с наличием или без гломеруляций,

С – гистологическое исследование выявляет воспалительные инфильтраты и/или грануляционную ткань и/или детрузорный мастоцитоз и/или интрафасцикулярный фиброз,

X – цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря или биопсия не выполнялась.

что она может быть видна при цистоскопии без гидробуживания. Принято следующее определение гуннеровского поражения, предложенное профессором М. Fall: «Окрашенная в красный цвет зона слизистой с небольшими сосудами, сходящимися радиально к центральному рубцу, покрытому отложениями фибрина или сгустком, прикрепленным к этой зоне. Это место разрывается при увеличении наполнения мочевого пузыря, отмечается петехиальное просачивание крови из зоны поражения и краев слизистой на манер водопада. После растяжения развивается довольно типичный легкий буллезный отек с различной периферической протяженностью». Детрузорный мастоцитоз определяется при морфологическом исследовании как наличие тучных клеток в количестве, превышающем 28 клеток/мм² в биоптате из мочевого пузыря [3].

Согласно принятому специалистами решению термин «интерстициальный цистит» оставлен для названия подгруппы пациентов с СБМП с гуннеровским поражением и специфическими цистоскопическими и морфологическими изменениями [4]. Интерстициальный цистит, или «классический» гуннеровский тип заболевания, выделяется как особая форма в связи с возрастом пациентов в момент появления первых симптомов, наличием эндоскопических и гистологических проявлений, полученными нейробиологическими данными, экспрессией тучных клеток и ответом на различные виды терапии [5, 6].

Продолжаются исследования, направленные на определение корреляции между морфологическими находками при биопсии мочевого пузыря, цистоскопической картиной и клиническими проявлениями заболевания. В урологической клинике МГМСУ было обследовано 80 женщин в возрасте от 23 до 68 лет. Все пациентки имели типичную для СБМП клиническую картину заболевания: отсутствие лабораторных признаков инфекции нижних мочевыводящих путей, сумму баллов по опроснику O’Leary-Sant > 12, уровень тазовой боли по визуальной аналоговой шкале > 7. Всем женщинам были выполнены цистоскопия под общей анестезией, гидробуживание и биопсия мочевого пузыря из 4 точек (верхушка, дно, шейка мочевого пузыря и уретра). Ткань мочевого пузыря во всех случаях фиксировали в растворе формалина, проводили по специальным растворам, готовили серийные срезы. Все препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также толуидиновым синим для выявления тучных клеток.

По результатам цистоскопии все пациентки были разделены на 4 группы. В 1-ю группу были включены 7 пациенток с незначительным снижением анатомической емкости мочевого пузыря и без эндоскопических изменений уретера. Вторую группу составили 34 пациентки со снижением анатомической емкости мочевого пузыря от 200 до 350 мл. В 3-ю группу вошли 22 пациентки с анатомической емкостью мочевого пузыря от



100 до 200 мл, а в 4-ю – 17 пациентов со значительным снижением анатомической емкости мочевого пузыря (< 100 мл).

Гуннеровские поражения мочевого пузыря при цистоскопии были выявлены у 20 (25%) пациенток во 2, 3 и 4-й группах. При патоморфологическом исследовании биоптатов плоскоклеточная метаплазия эпителия отмечена в 9 (11,3%) случаях, отек собственной пластинки слизистой оболочки – в 15 (18,8%) случаях и наличие гнезд фон Бруна – у 22 (27,5%) больных. Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки была скудной в 19 (23,8%), умеренной – в 6 (7,5%) и выраженной – в 18 (22,5%) случаях. Морфологические признаки фиброзно-склеротического процесса во всех слоях стенки мочевого пузыря определялись в биоптатах у 17 (21,3%) пациенток, а гипертрофия мышечного слоя – у 39 (48,8%). Полученные результаты показали значительную вариабельность цистоскопических и патоморфологических изменений у пациенток, принявших участие в исследовании. Морфологическая картина представлена разной степени выраженности клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоплазмочитарной с примесью тучных клеток), отеком подслизистого слоя и выраженными склеротическими изменениями стенки мочевого пузыря. При наличии гуннеровских поражений во всех случаях выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки. Имеется корреляция между степенью поражения эпителия и мастоцитозом детрузора. Вместе с тем цистоскопическая картина (наличие гломеруляций, гуннеровских поражений, выраженность гематурии и емкость мочевого пузыря) не имеет прямой корреляции с морфологическими изменениями в биоптатах.

Анализ полученных данных выявил корреляцию между длительностью течения заболевания,

цистоскопической картиной и результатами патоморфологического исследования. Цистоскопической картине «слизистая оболочка тусклая, с обедненным сосудистым рисунком, единичными гломеруляциями» соответствовала патоморфологическая картина скудной или умеренно выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации с отсутствием или наличием фиброзно-склеротических изменений слизистой оболочки и подслизистой основы. Цистоскопической картине «отечная, локально гиперемированная слизистая оболочка с множественными кровоизлияниями в подслизистый слой» соответствовала патоморфологическая картина скудной, умеренной или выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации в зависимости от площади кровоизлияний, фиброзно-склеротические изменения в большинстве случаев затрагивали все слои. При цистоскопической картине гуннеровских поражений во всех случаях выявлялась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки.

Анализ полученных данных показал, что морфологическая картина была представлена клеточной инфильтрацией разной степени выраженности (преимущественно лимфоплазмочитарной с примесью тучных клеток), отеком подслизистого слоя и выраженными склеротическими изменениями стенки пузыря. Проведенное исследование обнаружило существенную корреляцию между поражением эпителия и наличием воспалительных инфильтратов. Выявлена также корреляция между поражением эпителия и мастоцитозом детрузора. Не получено подтверждения о взаимосвязи между наличием воспалительных инфильтратов и мастоцитоза. Кроме того, цистоскопическая картина (наличие гломеруляций, гуннеровских поражений, выраженность гематурии и емкость мочевого пузыря) не имела прямой корреляции

с морфологическими изменениями в биоптатах [7].

Таким образом, для пациентов с СБМП, страдающих хронической тазовой болью и выраженными расстройствами мочеиспускания, характерно наличие различной цистоскопической и морфологической картины. Биопсия мочевого пузыря и патоморфологические исследования не могут иметь определяющего значения в диагностике СБМП, поскольку отсутствуют четкие, постоянные морфологические критерии этого заболевания. Морфологические изменения, выявляемые при биопсии мочевого пузыря, играют лишь вспомогательную роль при установлении окончательного диагноза и позволяют исключить другие, сходные по клинической симптоматике заболевания. Вместе с тем стандартизация обследования больных этой группы, согласно рекомендациям по выполнению цистоскопии и патоморфологических исследований ESSIC, необходима.

В настоящее время ведется поиск маркеров СБМП, которые позволили бы выявлять заболевание на ранней стадии и уточнять его прогноз. Изучается содержание в моче таких биомаркеров, как антипролиферативный фактор (antiproliferative factor, APF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) [8, 9]. В исследовании В. Richter и соавт. (2010) исследовался биомаркер YKL-40 (cartilage glycoprotein 39, chitinase-like-3 protein-1, chondrex). YKL-40 назван по содержанию в нем трех аминокислот: тирозина (tyrosine – Y), лизина (lysine – K) и лейцина (leucine – L) и их молекулярной массы (145) [10]. С помощью иммуногистохимического исследования, иммуноэлектронной микроскопии и иммуноферментного анализа у 45 пациентов была верифицирована экспрессия протеина YKL-40 в гранулах тучных клеток детрузора и макрофагах подслизистого слоя мочевого пузыря, а также повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови и моче по сравнению со здоровыми лицами. Авторы показали ассоциатив-



ную связь развивающегося фиброза детрузора с количеством γ KL-40 иммунореактивных клеток и тучных клеток в детрузоре и уровне этого биомаркера в моче, что определяет в дальнейшем снижение емкости мочевого пузыря у больных СБМП. Количество тучных клеток в детрузоре, фиброз детрузора и выраженность никтурии при первичном обследовании являются клинически значимыми прогностическими факторами, определяющими интенсивность дальнейшего лечения.

Пациенты с СБМП типа С, согласно классификации ESSIC (гистологическое исследование биоптатов выявляет воспалительные инфильтраты и/или грануляционная ткань и/или детрузорный мастоцитоз и/или интрафасцикулярный фиброз), нуждаются в более интенсивном лечении, чем пациенты с СБМП типов А и В. Вместе с тем все пациенты этих групп нередко имеют примерно одинаковую степень выраженности симптомов заболевания и уровень качества жизни. Клинический опыт показывает, что количество тучных клеток в детрузоре, фиброз детрузора и выраженность никтурии в большей степени являются факторами, связанными с неудачей стандартной терапии, в отличие от выраженности цистоскопической картины заболевания.

В этой связи включение в комплексное лечение больных СБМП препаратов, позволяющих проводить профилактику развития или прогрессирования фиброза детрузора, является вполне обоснованным. В большей степени развитие фиброза детрузора можно ожидать у пациентов, перенесших повторную мультифокальную биопсию мочевого пузыря, а также аблативные методы лечения при наличии гуннеровских поражений. Одним из отечественных ферментных препаратов с доказанной эффективностью является Лонгидаза, которая представляет собой конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем (сополимером N-ок-

сида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида). Изучение физико-химических и биологических свойств Лонгидазы в сравнении с гиалуронидазой показало значительные преимущества препарата: устойчивость к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, пролонгированное действие, существенное снижение количества белка в дозе препарата, низкий уровень аллергенности и токсичности [11]. В литературе имеется ряд сообщений об успешном применении Лонгидазы в клинической практике при ограниченной склеродермии [12], спаечном процессе в малом тазу [13, 14], фибропластической индукции полового члена [15], комплексной терапии бактериального и абактериального простатита [16, 17].

Опубликованные ранее результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата Лонгидаза у больных СБМП, проведенные на кафедре урологии МГМСУ, показали, что на фоне проведения комплексной терапии у 11 (36,7%) больных отмечено значительное снижение уровня боли, у 21 (70%) пациента – удлинение интервала между мочеиспусканиями и увеличение эффективного объема мочевого пузыря и прекращение никтурии в 8 (26,7%) случаях. Основная группа получала Лонгидазу 3000 МЕ для инъекций (внутримышечно в 2 мл 0,5%-ного раствора новокаина) 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций. Показатель максимального цистометрического объема в основной группе больных после курса лечения увеличился на $54,2 \pm 0,05$ мл и оставался на этом уровне в течение 6 месяцев. Показатель детрузорного давления уменьшился до $14,41 \pm 0,03$ см H_2O и был стабильным также в течение 6 месяцев. Величина показателя эластичности детрузора увеличилась сразу после курса лечения на $4,71 \pm 0,007$ мл/см H_2O , через 3 месяца – на $6,49 \pm 0,07$ мл/см H_2O , а через 6 месяцев наблюдений составила $49,83 \pm 0,08$ мл/см H_2O , что было выше исходного на

$5,42 \pm 0,08$ мл/см H_2O . Терапевтический эффект оказался стойким и сохранился на протяжении 6 месяцев у 25 (83,3%) больных [18]. Положительный результат комплексной терапии с использованием препарата Лонгидаза у этой категории больных обусловлен увеличением эластичности детрузора и вследствие этого функциональной емкости мочевого пузыря.

В настоящее время препарат Лонгидаза широко применяется нами в комплексной терапии у больных СБМП/ИЦ в стационаре после мультифокальной биопсии мочевого пузыря, гидробужирования мочевого пузыря под общей анестезией, электрокоагуляции или лазерной абляции участков гуннеровского поражения. Наличие помимо инъекционной формы Лонгидазы свечей для вагинального или ректального применения существенно увеличивает возможность лечения больных в амбулаторной практике, проведения курсовой профилактики развития фиброза детрузора как у больных с СБМП/ИЦ, так и при хроническом воспалении в мочевом пузыре другой этиологии.

Анализируя субъективные и объективные данные, можно констатировать, что лечение больных СБМП/ИЦ с сохраненной анатомической емкостью мочевого пузыря с использованием в комплексной терапии препарата Лонгидаза более эффективно, чем лечение этих больных традиционными методами. Результаты лечения пациентов со снижением анатомической емкости мочевого пузыря позволяют нам рекомендовать в этом случае применение препарата Лонгидаза в комплексе с гидробужированием мочевого пузыря под общей анестезией, электрокоагуляцией или лазерной абляцией участков гуннеровского поражения и эндовезикальным ионофорезом. Учитывая хроническое течение заболевания, необходимость выполнения повторных эндовезикальных вмешательств нередко два раза в год, накопленный положительный клинический опыт применения препарата Лонгидаза, считаем целесообразным у пациен-

урология



тов этой группы проведение курсов лечения данным препаратом один раз в 6 месяцев.

Препарат Лонгидаза может быть рекомендован для применения

у пациентов, страдающих СБМП/ИЦ или хроническим рецидивирующим циститом, с целью коррекции нарушений, возникающих на фоне воспаления, а также для про-

филактики развития прогрессирующего фиброза в стенке мочевого пузыря, предотвращения потери его емкости и восстановления эластичности детрузора. ☺

Литература

1. Wu E.Q., Birnbaum H., Mareva M. et al. Interstitial cystitis: cost, treatment and co-morbidities in an employed population // *Pharmacoeconomics*. 2006. Vol. 24. № 1. P. 55–65.
2. Nickel J.C., Tripp D.A., Pontari M. et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome // *J. Urol*. 2010. Vol. 184. № 4. P. 1358–1363.
3. Van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P. et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC Proposal // *Eur. Urol*. 2008. Vol. 53. № 1. P. 60–67.
4. Bladder Pain Syndrome/Interstitial cystitis. A new insight into a puzzle. An International Meeting in Rome, 17 November 2012.
5. Fall M., Johansson S.L., Aldenberg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome // *J. Urol*. 1987. Vol. 137. № 1. P. 35–38.
6. Peeker R., Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease // *J. Urol*. 2002. Vol. 167. № 6. P. 2470–2472.
7. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гундорова Л.В., Ковылина М.В. Ретроспективный анализ морфологических исследований у больных интерстициальным циститом // *Урология*. 2005. № 4. С. 53–56.
8. Keay S., Zhang C.O., Marvel R., Chai T. Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis // *Urology*. 2001. Vol. 57. № 6. Suppl. 1. P. 104.
9. Erickson D.R. Urine markers of interstitial cystitis // *Urology*. 2001. Vol. 57. № 6. Suppl. 1. P. 15–21.
10. Richter B., Roslind A., Hesse U. et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis // *Histopathology*. 2010. Vol. 57. № 3. P. 371–383.
11. Некрасов А.В., Пучкова И.Г., Каранутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 114–118.
12. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин К.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 126–128.
13. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 124–126.
14. Манухин И.Б., Колесов А.А., Бекмурзаева Л.К., Петрович Е.А. Профилактика спаечного процесса после хирургических вмешательств на яичниках и маточных трубах // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. № 9. С. 35–39.
15. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Патогенетическое лечение фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони) // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. № 3. С. 56–61.
16. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в терапии хронического простатита // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 119–121.
17. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии (Лонгидаза® 3000 МЕ, ректальные суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита // *Урология: национальное руководство*. М.: Гэотар-Медиа, 2009. С. 548–553.
18. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Безопасность и эффективность инъекций Лонгидазы в дозе 3000 МЕ больным, страдающим интерстициальным циститом // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 121–124.

Enzymatic drugs for combination treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis

M.V. Kovylyna, A.V. Zaytsev, R.A. Ibragimov, I.L. Korsunskaya
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Contact person: Andrey Vladimirovich Zaytsev, zaitcevandrew@mail.ru

Diagnosis and treatment of painful bladder syndrome (PBS) and interstitial nephritis are reviewed. Adding enzymatic drugs (e.g. Longidaze) to complex treatment of PBS contributes to the prevention of detrusor fibrosis. The authors emphasize that Longidaze may be recommended for the correction of inflammation-induced bladder changes, prevention of progressive fibrosis in the bladder wall and bladder capacity decrease, and also for the restoration of detrusor elasticity.

Key words: painful bladder syndrome, interstitial cystitis, cystoscopy, hydro-ablation, enzymatic drugs, Longidaze