

На правах рукописи

Кондратьева Юлия Сергеевна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

14.01.23 – Урология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Немчанинова Ольга Борисовна;
Неймарк Александр Израилевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Малова Ирина Олеговна

(Иркутский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС)

доктор медицинских наук

Евстигнеева Наталья Петровна

(Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, заведующий экспериментальным лабораторным отделом)

доктор медицинских наук, профессор

Исаенко Валентин Ильич

(Новосибирский государственный медицинский университет, профессор кафедры урологии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета по адресу: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Автореферат разослан «_____» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Т.Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инфекционные заболевания, передаваемые половым путем, в России и за рубежом регистрируются с постоянно высокой частотой, представляя серьезную проблему для здравоохранения и создают угрозу репродуктивному здоровью населения (Кубанова А.А., 2011; European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011; Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2010; Centers for Disease Control and Preventions. Sexually Transmitted Disease Surveillance (USA), 2010).

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 92 млн больных урогенитальным хламидиозом (WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006 – 2015). В России заболеваемость урогенитальным хламидиозом в последние годы занимает лидирующие позиции и в 2011 году составляет 65,9 на 100 000 населения (Кубанова А.А., 2011). В США удельный вес хламидийной инфекции среди ИППП составил 30 % – 50 %, при этом хламидии выявляются у 33 % пациенток с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы (Taylor-Robinson D., 2007; Workowski K.A., 2010). Осложнением урогенитального хламидиоза у мужчин является хронический простатит (Гомберг М.А., 2006, Молочков В.А., 2010; Dimitracov J., 2002; Toth A., 2012; Skerk V. et al., 2007), но, несмотря на высокую частоту выделения *Ch.trachomatis* при хроническом простатите, этиологическое значение этого возбудителя не определено. Воспалительный процесс в предстательной железе может служить не только очагом персистирующей хламидийной инфекции, но и источником генерализации инфекции с развитием системных осложнений (болезнь Рейтера, кардиоваскулярные заболевания) (Позняк А.Л., 2001; Молочков В.А., 2006, 2010). Среди других возбудителей урогенитальных инфекций важную роль играют микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*, *M. Genitalium*) (Прилепская В.Н., 2007; Баткаев Э.В., 2009; Рахматуллина М.Р., 2011; Baka S. et al., 2009). При наличии уреаплазм инфекционный процесс развивается у 40 % – 80 % женщин и примерно 50 % мужчин (Yi J. et al., 2005), при этом чаще всего имеет бессимптомное течение (Volgmann T. et al., 2005), причем длительно протекающие инфекции могут быть причиной выраженных морфологических изменений уротелия (Лоран О.Б., 2009). У мужчин генитальные микоплазмы выявляются при уретрите (Yokoi S. et al., 2007; Martin D.H., 2008) и, возможно, при простатите, везикулите, эпидидимите,

баланопостите (Молочков В.А., 2006, Jalil N. et al., 1988, Eickhoff J.H., 1999); у женщин – при уретрите, вагините, цервиците, фоновых заболеваниях шейки матки, эндометрите, сальпингоофорите, преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, мертворождениях (Рахматуллина М.Р., 2012; Липова Е.В., 2011; Прилепская В.Н., 2007; Савичева А.М., 2008; Cicinelli E. et al., 2009; Taylor-Robinson D., 2002).

Микоплазменная инфекция как моноинфекция встречается примерно в 12 % – 18 % наблюдений, ассоциация микоплазм с другими патогенными микроорганизмами — в 82 % – 88 %, в том числе с хламидиями — в 18 % – 20 % случаев (Van Belkum A., 2001; Liu Y., Baker H.W., 2007). Микробные ассоциации способствуют лучшей адаптации возбудителя к внутриклеточному паразитированию, усиливают патогенность каждого возбудителя и повышают его устойчивость к действию антибиотиков (Делекторский В.В. и др., 1990; Ильин И.И., Делекторский В.В., 1996; Кубанова А.А., 2007; Прилепская В.Н., 2007; Якубович А.И., 2007; 2012). Одним из факторов, способствующих формированию микробных ассоциаций, является нерациональная терапия, которая приводит к развитию хронического вялотекущего или бессимптомного процесса с большим количеством осложнений (Чеботарев В.В., 2010; Кубанова А.А. и др., 2004).

Таким образом, для повышения эффективности терапии и сохранения репродуктивного здоровья необходимо совершенствование алгоритма обследования и ведения пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы, ассоциированными с урогенитальными инфекциями.

Цель работы. Разработать и обосновать комплексные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочеполового тракта, ассоциированных с урогенитальной инфекцией, на основании изучения их клинических, лабораторных, иммунологических, морфологических и функциональных характеристик.

Задачи исследования:

1. Определить спектр, частоту встречаемости и этиопатогенетическую роль патогенной и условно-патогенной микробиоты в развитии хронического уретропростатита у мужчин, хронического рецидивирующего цистита, лейкоплакии мочевого пузыря и полипов уретры у женщин.

2. Оценить клинические, морфологические и микроциркуляторные характеристики хронического уретропростатита, протекающего на фоне

урогенитальных инфекций.

3. Оценить клинические, морфологические и микроциркуляторные характеристики хронического рецидивирующего цистита у женщин, протекающего на фоне урогенитальных инфекций.

4. Определить клиническую картину, патоморфологические и микроциркуляторные особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин в зависимости от вида урогенитальной инфекции.

5. Выявить связь между клиническим течением полипов уретры у женщин и характером инфекционно-воспалительного процесса, факторами риска, особенностями микроциркуляции и составом микробиоты урогенитального тракта.

6. Разработать оптимальные, патогенетически обоснованные методы терапии заболеваний мочеполового тракта, протекающих на фоне урогенитальных инфекций.

7. Разработать клинко-диагностический алгоритм обследования пациентов с хроническими заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с патогенной и условно-патогенной микробиотой.

Научная новизна исследования. На основании комплексного клинко-лабораторного исследования пациентов с хроническим негонококковым уретропростатитом в 60,9 % случаев были выявлены ассоциации патогенных и условно-патогенных урогенитальных микроорганизмов (*Ur. urealyticum* с *M. hominis*, *Tr. vaginalis* и *Ch. trachomatis*), в остальных 39 % случаев – моноинфекция (*Ur. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Tr. vaginalis* и *Ch. trachomatis*). У пациенток с хроническим циститом и лейкоплакией мочевого пузыря в большинстве случаев обнаружены ассоциации возбудителей урогенитальных инфекций — в 61,8 % и 57,8 % наблюдений соответственно.

Впервые у пациенток в биоптатах слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом цистите, в очагах лейкоплакии мочевого пузыря и полипах уретры с помощью молекулярно-биологических, культуральных и электронно-микроскопических методов исследования были выделены мико- и уреоплазмы, локализованные внутри- и внеклеточно.

Впервые с помощью светооптического и электронно-микроскопического исследования биопсийного материала были изучены структурные изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, очагов лейкоплакии и полипов уретры у женщин при персистенции микоплазм. Продемонстрирована положительная

паренхиматозно-стромальная корреляция между пролиферативными и метапластическими разрастаниями уротелия и количественно-качественными характеристиками подлежащей соединительной ткани.

Впервые в полипах уретры у женщин в условиях уреаплазменной моноинфекции выявлены умеренно выраженные пролиферативные реакции покровного эпителия и отсутствие полиморфной воспалительно-клеточной инфильтрации, даже при наличии микроорганизмов в моноклеарных клетках соединительной ткани, что свидетельствует об их резервуарной функции, лежащей в основе персистирующего характера изолированного уреаплазмоза.

Впервые у пациентов с хроническими воспалительными процессами мочеполовой системы, ассоциированными с урогенитальной инфекцией, с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии были диагностированы специфичные микроциркуляторные изменения предстательной железы и мочевого пузыря. Установлено, что у пациентов с хроническим уретропростатитом наблюдается снижение интенсивности перфузии кровью предстательной железы на 33,7 %, индекса эффективности микроциркуляции на 55,5 %, повышение показателя шунтирования на 38,4 % и изменение амплитуд колебательных ритмов, а у женщин с хроническим циститом отмечается ухудшение кровотока в стенке мочевого пузыря, снижение активного механизма микроциркуляции и повышение вазомоторной активности микрососудов.

Разработан метод диагностики лейкоплакии мочевого пузыря, позволяющий на ранних стадиях точно оценить состояние микроциркуляции в очаге лейкоплакии для выявления гемодинамических и микроциркуляторных нарушений, связанных с патологическим метапластическим процессом в слизистой оболочке мочевого пузыря (Решение о выдаче патента на изобретение № 686 от 28.05.2012).

Установлено, что включение в терапию пациентов с хроническим уретропростатитом, хроническим рецидивирующим циститом, лейкоплакией мочевого пузыря, ассоциированных с урогенитальной инфекцией, физиотерапевтических методов лечения приводит к элиминации урогенитальной инфекции в 97,5 %, 96,4 % и 89,3 % наблюдений соответственно, нормализации показателей микроциркуляции, клиническим улучшениям в 97,5 %, 91,8 % и 89,2 % случаев соответственно.

Практическая значимость работы. Проведенное комплексное лечение

хронического уретропростатита, хронического цистита, лейкоплакии мочевого пузыря и полипов уретры у женщин, ассоциированных с урогенитальной инфекцией, включавшее этиотропную и патогенетическую терапию с использованием магнитотерапии, He-Ne лазерной терапии, озонотерапии позволило санировать мочеполовой тракт от возбудителей, купировать клинические проявления заболевания, нормализовать микрогемодинамику в пораженном органе.

Использование в практическом здравоохранении разработанного алгоритма клинико-лабораторного обследования и терапевтического ведения больных с заболеваниями мочеполовой системы, протекающими на фоне урогенитальной инфекции, позволяет оптимизировать выявление возбудителей инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта, в том числе в случаях мало- или асимптомного течения инфекции. Своевременная этиологическая диагностика позволяет, в свою очередь, назначить адекватную терапию на различных этапах воспаления и обеспечить эффективный исход проводимого лечения.

Установлено, что наиболее эффективным методом лечения, способствующим элиминации урогенитальной инфекции, восстановлению гемомикроциркуляторных и морфологических изменений предстательной железы у больных хроническим уретропростатитом является вибромагнитолазеротерапия.

Разработанный принцип патогенетического лечения больных хроническим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, с применением комбинированной накожной и внутривезикулярной лазеротерапии приводит к восстановлению показателей уродинамики, микроциркуляции мочевого пузыря, обеспечивает в полном объеме элиминацию возбудителей урогенитальной инфекции, способствует восстановлению морфологических изменений мочевого пузыря и оптимизирует исход проводимого лечения.

Доказана необходимость использования внутривезикулярной озонотерапии перед проведением трансуретральной резекции измененных участков слизистой мочевого пузыря при лейкоплакии с целью устранения клинических симптомов заболевания, восстановления уродинамики, микроциркуляции, морфологических, цистоскопических изменений мочевого пузыря и более полной эрадикации возбудителей урогенитальной инфекции.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в практику работы Краевого кожно-

венерологического диспансера (Барнаул), урологического отделения КГБУЗ ГKB №11 (Барнаул), урологического отделения Отделенческой Железнодорожной больницы на ст. Барнаул, консультативно-диагностической поликлиники АГМУ (Барнаул), КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» (Барнаул).

Полученные данные и методические рекомендации включены в лекционный материал для студентов и курсантов ФУВ кафедр дерматовенерологии, урологии и нефрологии Алтайского государственного медицинского университета (г. Барнаул) и кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных заболеваниями мочеполовой системы (хронические циститы, в том числе в сочетании с лейкоплакией мочевого пузыря у женщин и хронический негонококковый уретропростатит у мужчин), ассоциированными с урогенитальной инфекцией, установлена высокая частота ассоциаций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с ведущей ролью *Ur. urealyticum* и преобладание *Ur. urealyticum* в виде моноинфекции у пациенток с полипами уретры.

2. Использование магнитотерапии в комбинации с терапией гелий-неоновым лазером в комплексном лечении больных хроническим уретропростатитом, ассоциированным с урогенитальной инфекцией, приводит к повышению эффективности лечения на 26,8 % и 21,3 %, способствует увеличению элиминации возбудителей на 17,9 % и 51,6 % соответственно, локализующихся вне- и внутриклеточно, и стимулирует гемомикроциркуляцию предстательной железы по сравнению со стандартным лечением и в сочетании с лазерной терапией.

3. Комбинированная накожная и внутривузырная лазеротерапия в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, позволяет увеличить эффективность лечения на 39,8 %, повысить эрадикацию возбудителей на 54,7 %, обеспечить регенерацию слизистой оболочки мочевого пузыря, привести к нормальным показателям уродинамику и микроциркуляцию слизистой оболочки мочевого пузыря по сравнению с группой пациентов, получавших базисную терапию.

4. Трансуретральная резекция очагов лейкоплакии мочевого пузыря в сочетании с внутривузырной озонотерапией в комплексном лечении пациенток с урогенитальными инфекциями приводит к устранению клинической симптоматики у

89,2 % женщин, способствует эрадикации возбудителей, восстановлению уродинамики и микроциркуляции в измененных участках слизистой оболочки мочевого пузыря с отсутствием цистоскопических и морфологических признаков лейкоплакии в 89,3 % случаев.

5. У женщин с хроническим воспалительным процессом в уретре длительностью до одного года и более и наличием полипов наружного отверстия уретры имеют место увеличение содержания *Ur. urealyticum* в титрах выше 10^4 КОЕ/мл и персистенция уреаплазм в нижнем отделе мочеполовой системы. С помощью электронной микроскопии в фибробластах и плазматических клетках соединительной ткани резецированных полипов выявлены колонии уреаплазм при отрицательных результатах бактериологического метода диагностики.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на краевой итоговой конференции дерматовенерологов Алтайского края (Барнаул, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012), на заседаниях Алтайского краевого общества урологов (Барнаул, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012), на X, XI городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2009, 2010), на Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология Сибири: наука и практика» (Новосибирск, 2009, 2010, 2011, 2012), на научно-практической конференции «Пути решения актуальных проблем дерматовенерологии» (Новосибирск, 2009, 2010, 2011, 2012), на X межрегиональной конференции урологов Сибири с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации урологических заболеваний» (Белокуриха, 2011), на X региональной научно-практической конференции урологов Сибири (Барнаул, 2011), межрегиональной междисциплинарной научной конференции «Современная дерматология: актуальные вопросы и пути решения» (Барнаул, 2012), на Первом конгрессе урологов Сибири (Кемерово, 2012), на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2012).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 57 научных работ. Основные результаты отражены в 41 публикации, из них 15 статей – в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, изданы 3 монографии. Получены патент и решение о выдаче патента.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 330 страницах

компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который включает 375 источника, из них 275 отечественных и 98 зарубежных публикаций. Работа содержит 98 таблиц и иллюстрирована 37 рисунками.

Личный вклад автора. Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на базе отделения урологии КГБУЗ ГKB № 11 г. Барнаула (клиническая база кафедры урологии и нефрологии Алтайского государственного медицинского университета) и в консультативно-диагностической поликлинике ГБОУ ВПО АГМУ в 2007–2012 гг.. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета.

Исследовано 934 пациента с заболеваниями мочеполовой системы и урогенитальной инфекцией (УГИ) (рис. 1). В зависимости от проведенного лечения, больные каждой нозологии методом случайной выборки разделены на группы, сопоставимые по возрасту, клиническим проявлениям и длительности заболевания (рис. 1).

Базисная терапия (БТ) включала этиотропную антибактериальную терапию и симптоматическое патогенетическое лечение. Антибактериальную терапию назначали в соответствии с «Клиническими рекомендациями по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями» (2008, 2010, 2012) и Российскими национальными рекомендациями «Антибактериальная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2012). При выявлении *Ur. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium* и *Ch. trachomatis* назначали доксициклин моногидрат по 100 мг 2 раза в сут. в течение 10 дней, при непереносимости доксициклина – джозамицин по 500 мг 3 раза в сут. в течение 10 дней. При выявлении *Tr. vaginalis* назначали метронидазол по 500 мг 3 раза в сут. в течение 7 дней или орнидазол по 500 мг 2 раза в сут. в течение 10 дней. Кроме того, БТ пациентов с хроническим уретропростатитом включала комбинированные поливитаминные и простатотропные препараты; нестероидные противовоспалительные средства (найз). БТ хронического рецидивирующего цистита

включала инстилляции мочевого пузыря растворами, содержащими витамин В12 500 ед., раствор новокаина 0,25 % – 20 мл, гидрокортизона 12,5 мг, интерферона 1 мл, димексида 3 мл, антибиотик (для выделенной флоры) 10 мл, а при лейкоплакии мочевого пузыря – гепарин 25 тыс. ед. 5 мл, раствор лидокаина 2 % – 2 мл, раствор натрия хлорида 0,9 % – 13 мл. Инстилляции проводили 2–3 раза в неделю в течение двух недель.

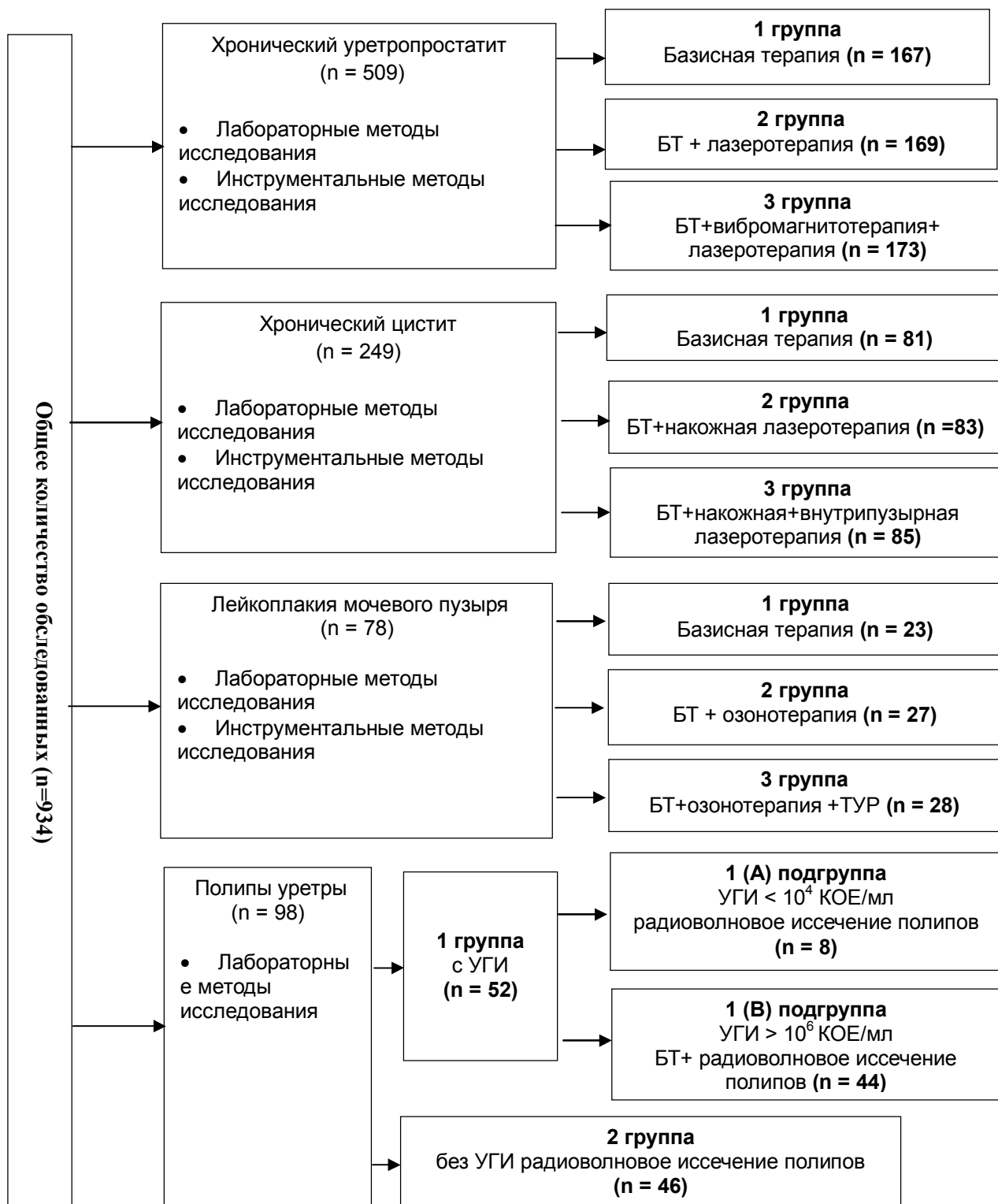


Рис. 1. Дизайн исследования

He-Ne-лазерную терапию проводили ежедневно (курс 10–15 процедур) на аппарате «Матрикс-Уролог». Время воздействия – 10 мин, мощность излучения – 10 мВт, в непрерывном режиме, с длиной волны НИЛИ 0,63 мкм.

Вибротермомагнитотерапию осуществляли с помощью аппарата «АВИМ-1» (ООО «ТРИМА», Саратов) с индукцией магнитного поля в рабочей зоне 10 мТл, амплитудой вибрации 2–3 мм, на курс 13–15 процедур.

Накожная лазеротерапия (10 сеансов) выполнялась на аппарате «Мустанг-2000». Датчик с излучающей головкой 103-2000 устанавливали поочередно на область проекции мочевого пузыря (2 мин), паховые лимфатические узлы (2 поля с обеих сторон по 1 мин на каждое) и область промежности (2 мин). Для интравезикальной лазеротерапии (10 сеансов по 10 мин) использовали насадку У-1 с излучающей головкой К103-2000, выходная мощность 10 мВт.

Внутрипузырную озонотерапию (10 процедур ежедневно в объеме 50 мл) осуществляли путем инстилляций в мочевой пузырь озонированного физиологического раствора хлорида натрия в концентрации 2000–4000 мкг/л.

Трансуретральную коагуляцию лейкоплакических бляшек на слизистой оболочке мочевого пузыря проводили после диагностической цистоскопии с использованием пуговчатого электрода на глубину не более 2–3 мм. Хирургическое радиоволновое иссечение полипов уретры проводили радиоволновым ножом «ФОТЕК Е300» (Россия).

Клинический анализ. Клиническую эффективность лечения хронического уретропростатита оценивали на основании системы суммарной оценки симптомов заболевания по шкале количественной оценки мужской копулятивной функции (МКФ) и международному индексу эректильной функции (МИЭФ). Клиническую симптоматику оценивали по шкале суммарной оценки симптомов хронического простатита (NIH-CPSI) в модификации О.Б. Лорана и А.С. Сегала (2001); у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, лейкоплакией мочевого пузыря – по динамике регрессии основных симптомов заболевания и лабораторно-инструментальных методов диагностики. Исследование осуществляли до начала лечения и через 30–35 дней после терапии (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика лабораторных и инструментальных исследований

Метод исследования		Количество исследований
<i>Хронический уретропростатит (n = 509)</i>		
Лабораторные методы	Исследование секрета простаты	1018
	Культуральное исследование уретрального отделяемого	1018
	ПЦР-диагностика	1018
	Культуральное исследование биоптатов простаты	167
	Морфологическое исследование биоптатов простаты	167
	Иммунологическое исследование	1018
Инструментальные методы	ТРУЗИ предстательной железы	1018
	ЛДФ предстательной железы	1018
<i>Хронический рецидивирующий цистит (n = 249) и лейкоплакия мочевого пузыря (n = 78)</i>		
Лабораторные методы	ПЦР-диагностика	654
	Культуральное исследование содержимого из уретры и цервикального канала	654
	Культуральное исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря	654
	Морфологическое исследование образцов слизистой мочевого пузыря и лейкоплакических бляшек	654
	Иммунологическое исследование	654
Инструментальные методы	Цистоскопия	654
	Урофлоуметрия	654
	ЛДФ мочевого пузыря	654
<i>Полипы уретры (n = 98)</i>		
Лабораторные методы	ПЦР-диагностика	98
	Культуральное исследование содержимого из уретры и цервикального канала	98
	Иммунологическое исследование	98
	Морфологическое исследование ткани полипов уретры	98

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Использовалась для определения ДНК *Ur. urealiticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *C. trachomatis* и *T. vaginalis*. Анализ осуществляли по инструкции, прилагаемой к наборам «АмплиСенс®» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва) (Методические рекомендации «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, 2008 г.)).

Забор материал для **культурального метода** исследования на *Tr. vaginalis*, *M. hominis* и *Ur. urealiticum* производился со слизистой передней уретры у мужчин,

цервикального канала и уретры у женщин, биоптаты предстательной железы получали с помощью трансректальной биопсии простаты, а биоптаты слизистой мочевого пузыря – с помощью иглы Хенкса. Диагностический материал погружали в пробирки с жидким средами для индикации *Ur. urealiticum*, *M. hominis*, *Tr. vaginalis* («Диагност-мед», Омск).

Патоморфологическое исследование. Для *световой микроскопии* образцы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону и Граму. Для *электронной микроскопии* образцы фиксировали в 4 % параформальдегиде, постфиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия и заливали в смесь эпон и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратомах LKB III и Leica ULTRACUT EM UC7 (Leica, Германия). Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца (Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Парафиновые и полутонкие срезы изучали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B, фотографировали с помощью цифровой камеры Leica DFC320 и компьютерной программы Leica QWinV3. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM-1400, фотографировали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (Olympus).

Исследование иммунной системы. Относительное и абсолютное количество Т-клеток определяли с помощью моноклональных антител CD3⁺, Т-хелперов CD4⁺, Т-киллеров CD8⁺, субпопуляции CD16⁺, В-лимфоциты CD19⁺ («Мед БиоСпектр», Москва). Количественное определение сывороточных Ig классов G, A и M проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле. Выполняли НСТ-тест и определение ЦИК в сыворотке крови. Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-4 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Россия).

Инструментальные методы исследования. Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) проводили на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва) с помощью программного обеспечения LDF 1.18. Трансректальное УЗИ простаты с цветным дуплексным картированием (ЦДК) проводили на аппарате «Hitachi-515», урофлоуметрию – на установке URODIN-1000 (Type 22 GO2).

Методы статистической обработки. Статистическую обработку и графическое представление данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и

MS Excel 2007 (Боровиков В.П., 1997, 2001). Использовали t-критерий Стьюдента, F-критерий, критерии Шапиро-Уилка, Тьюки, Даннетта, Шовене, а также непараметрические методы статистической обработки: U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 . При наличии малых частот для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность или точный критерий Фишера, в случаях сравнения качественных признаков в связанных выборках – Q-критерий Кочрена. Корреляционный анализ проводили с использованием линейного коэффициента корреляции Пирсона (r) с последующей проверкой его значимости (P). Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях применяли двусторонние варианты критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический уретропростатит, ассоциированный с урогенитальной инфекцией, в динамике комплексного лечения. В результате комплексного лечения пациентов трех групп уменьшилась выраженность болевого и дизурического симптомов, улучшились показатели качества жизни. При этом наибольший клинический эффект был достигнут у пациентов 3-й группы.

По результатам ПЦР, возбудители УГИ в виде моноинфекции были выявлены у 39,1 % пациентов. Наиболее часто регистрировались *Ur. urealyticum* и *M. hominis* (14,6 % и 10,2 % наблюдений соответственно). *M. genitalium* выявлялась у 4,5 % мужчин, *Ch. trachomatis* – у 5,7 %, *Tr. vaginalis* – у 4,1 %. В остальных случаях (60,9 %) имела место микст-инфекция, при этом ассоциации *Ur. urealyticum* + *M. hominis* + *Ch. trachomatis* и *Ur. urealyticum* + *Tr. vaginalis* встречались в 39,5 % и 21,4 % случаев соответственно.

При культуральном исследовании уретрального отделяемого микст-инфекция встречалась в 61,5 % случаев: ассоциации *Ur. urealyticum* с *M. hominis* и *Tr. vaginalis* регистрировались у 41,4 % и 20,4 % пациентов соответственно. *Ur. urealyticum* в виде моноинфекции наблюдалась у 16,9 % больных, *M. hominis* – у 12,4 %, а *Ch. trachomatis* и *Tr. vaginalis* – лишь у 6,1 % и 2,8 % соответственно.

При культуральном исследовании биоптатов предстательной железы возбудители УГИ в виде микст-инфекции регистрировались в 1,7 раза чаще по сравнению с моноинфекциями. В 37,1 % случаев имело место сочетание *Ur.*

urealyticum+*M. hominis*, в 25,7 % – *Ur.urealyticum*+*Tr.vaginalis*.

По результатам ПЦР и культурального исследования отделяемого уретры, после лечения эрадикация возбудителей УГИ была достигнута у 98 % пациентов 3-й группы, что в 1,2 и 2,1 раза чаще, чем во 2-й и 1-й группах соответственно. Культуральное исследование биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря также показало наибольшую эффективность лечения у пациентов 3-й группы (96,6 % против 72,7% и 41,5% во 2-й и 1-й группах соответственно).

Исходные изменения иммунологических параметров у больных хроническим уретропростатитом, ассоциированным с УГИ, характеризовались достоверным уменьшением общего пула Т-лимфоцитов со снижением уровня Т-хелперов на 44,5 %, В-лимфоцитов на 58,7 % на фоне повышения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличением спонтанного и индуцированного фагоцитоза на 56,5 % и 35,6 %. Эти сдвиги сочетались со снижением уровня IgA, повышением IgM и IgG, возрастанием концентрации ЦИК в 1,9 раза. Только в 3-й группе после лечения показатели иммунитета приблизились к контрольным значениям.

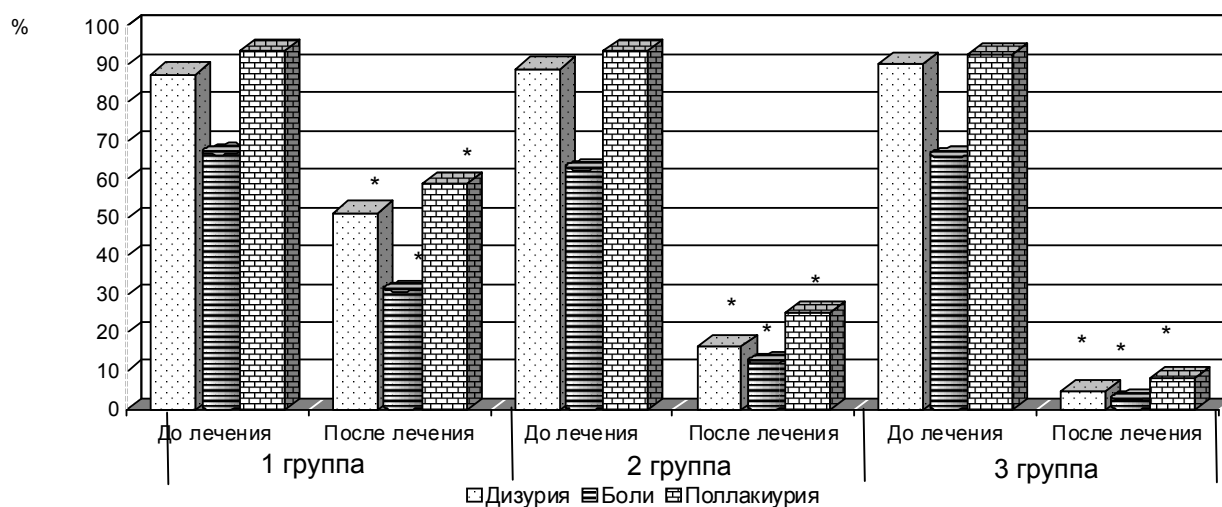
При исследовании гемодинамики ПЖ методом ТрУЗИ с ЦДК исходно у пациентов отмечено убывание пиковых линейных, диастолических линейных и средних линейных скоростей по сравнению с контролем, в центральной зоне – на 23,2 %, 51,2 % и 26,8 % соответственно, в периферической зоне – на 28,2 %, 39,5 % и 22,8 %. В центральной зоне повышены пульсационный индекс и индекс резистентности (на 26,5 % и 26,6 % соответственно), в периферической зоне – только индекс резистентности (на 16,6 %). Нормализация гемодинамических параметров в центральной и периферической зонах ПЖ через 14 дней от начала лечения отмечена только у пациентов 3 группы: повысились показатели пиковых до $(14,12 \pm 0,11)$ см/сек, диастолических до $(4,71 \pm 0,23)$ см/сек и средних линейных скоростей до $(7,92 \pm 0,15)$ см/сек, снизился индекс резистентности в центральной и периферической зонах до $(0,62 \pm 0,04)$ у.ед..

До лечения ЛДФ простаты всех пациентов показала снижение среднего потока крови на 37,3 %, индекса эффективности микроциркуляции – на 55,5 %, нейрогенного тонуса – на 17,1 %; миогенный тонус был повышен на 30,6 %, показатель шунтирования – на 38,4 %. После лечения только у пациентов 3-й группы показатели базального кровотока не имели достоверных различий с контрольными значениями.

Ультраструктурное исследование биоптатов ПЖ до лечения позволило выявить

у 22,8 % пациентов *Ur. urealyticum* и/или *M. hominis*, у 7,8 % – *Ch. trachomatis*, у 6,6 % – *Tr. vaginalis*. В 62,8 % случаев регистрировали ассоциации *Ur. urealyticum* с *M. hominis* + *Ch. trachomatis* (37,1 %) и с *Tr. vaginalis* (25,5 %). В 54,5 % случаев выявлялись маркеры внутриклеточной локализации микроорганизмов. *Mycoplasmataceae* обнаружены в 10,8 % случаев в эпителиальных клетках, в 5,4 % – в гладкомышечных и у 6,6 % больных локализовались в просвете ПЖ. *Ch. trachomatis* локализовались в гладких миоцитах (2,4 % больных), в фибробластах (1,2 %), в лимфоцитах и макрофагах (1,8 %), в эпителиоцитах (2,4 %). *Tr. vaginalis* локализовались внеклеточно: в просвете ПЖ (2,9 %), в интерстиции (1,8 %), и у 1,8 % больных – внутриклеточно (в лимфоцитах). У пациентов с микст-инфекцией *Mycoplasmataceae* выявлены внутриклеточно, *Tr. vaginalis* – в просвете желез (11,4 % случаев), межмышечном пространстве (8,4 %) и интерстиции (1,8 %). При ассоциации *Mycoplasmataceae* с *Ch. trachomatis* последние определялись как в интерстиции простаты (5,4 % случаев), так и внутриклеточно (9,6 %). После лечения наблюдалась положительная динамика во всех группах пациентов, при этом в 3-й группе эрадикации подвергались как вне-, так и внутриклеточные возбудители УГИ, у пациентов 1-й и 2-й групп – в основном с внеклеточной локализацией.

Хронический рецидивирующий цистит, ассоциированный с урогенитальной инфекцией в динамике комплексного лечения. После лечения клинические проявления заболевания уменьшились во всех случаях с наиболее выраженной динамикой у пациенток 3-й группы: общая клиническая эффективность составила 91,8 %, что на 17,1 % и 51,1 % выше, чем во 2-й и 1-й группах соответственно (рис. 2).



*- статистически значимые отличия от показателей до лечения ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика основных симптомов ХЦ, ассоциированного с УГИ

По результатам ПЦР, патогенные и/или условно-патогенные возбудители в виде моноинфекции были выявлены в материале из цервикального канала и уретры у 35,7 % пациенток: *Ur. urealyticum* – 15,3 %, *M. hominis* – 7,2 %, *M. genitalium* – 6,4 %, *Ch. trachomatis* – 3,6 %, *Tr. vaginalis* – 3,2 % наблюдений. В остальных 64,3 % случаев имела место микст-инфекция: ассоциации *Ch. trachomatis* + *Ur. urealyticum* + *M. hominis* и *Ur. urealyticum* + *Tr. vaginalis* встречались в 42,2 % и 22,1 % случаев соответственно.

При культуральном исследовании материала из цервикального канала в 61 % случаев выявлены ассоциации инфекционных агентов: в клинически значимых концентрациях регистрировались *Ur. urealyticum* и *M. hominis*, причем как моноинфекции в 22,5 % и 11,3% случаев соответственно, а также в составе микробных ассоциаций – в 57 % и 55,4 % наблюдений. *Tr. Vaginalis* – моноинфекция была выявлена лишь у 5,2 % пациенток. Бактериологическое исследование соскобов из цервикального канала установило сочетание патогенных и условно-патогенных микроорганизмов у 9,6 % пациенток: *Esch. coli*, *Ent. faecalis*, *Kl. pneumonia* и *St. aureus*.

У 163 женщин проведена культуральная диагностика биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря: у 15,4 % обследованных идентифицирована *Ur. urealyticum*, у 6,7 % – *M. hominis*, у 3,7 % – *Tr. vaginalis*, у 74,2 % – ассоциации возбудителей.

Наиболее высокая эффективность этиологического излечения УГИ была достигнута в 3-й группе, что подтверждено результатами ПЦР (92,9 %) и культурального исследования материала из цервикального канала (97,6 %) и биоптатов слизистой мочевого пузыря (98,8 %), что превышало аналогичный показатель во 2-й и 1-й группах в 1,2–1,4 раза и 2,4–2,5 раза соответственно.

Изменения в иммунной системе до лечения заключались в снижении числа Т-хелперов на фоне уменьшения общего пула Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, увеличении количества Т-цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, была снижена фагоцитарная активность нейтрофилов (на 35,3 %) и уровень IgM (на 56,8 %) при повышении показателей IgA (в 2 раза) и ЦИК (на 35,9 %). После лечения в 3-й группе пациенток отмечалось восстановление показателей клеточного звена иммунитета до контрольных значений. Уровни IgA и IgM нормализовались во 2-й и 3-й группах.

При исследовании уродинамики до лечения при достаточном объёме

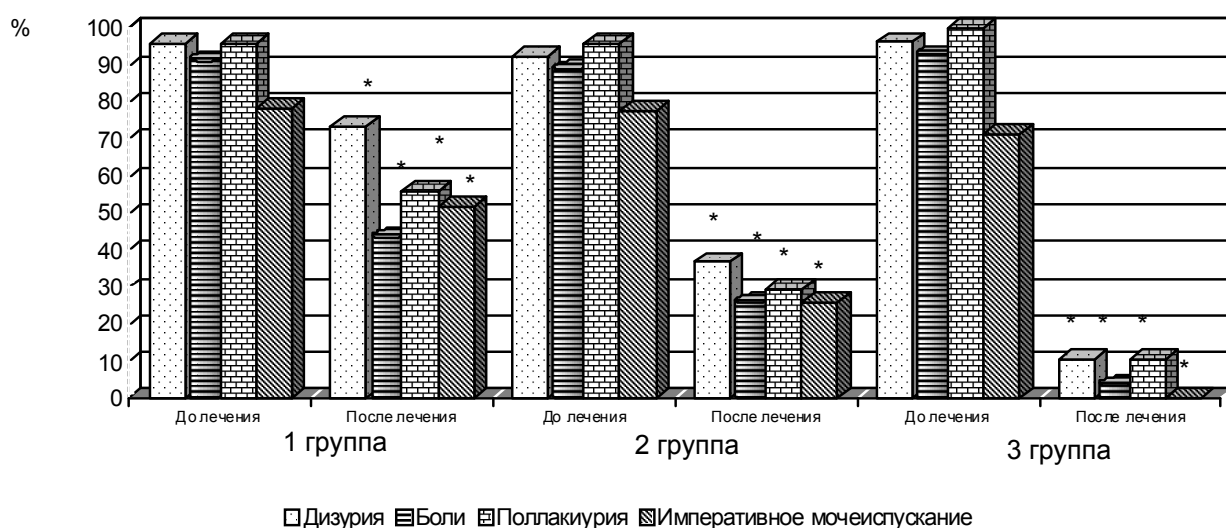
выделяемой мочи было отмечено удлинение показателей TQ и TQ max на 61,9 % и 66,9 % соответственно, максимальная объёмная скорость потока была на 25,2 % ниже контрольной величины. После лечения у пациенток 3-й группы отмечалось более выраженное, по сравнению с 1-й и 2-й группами, увеличение максимальной объёмной скорости потока мочи до $(23,15 \pm 1,89)$ мл/сек, снижение и нормализация времени мочеиспускания до $(3,54 \pm 0,28)$ сек и увеличение эффективного объема мочи до $(195,17 \pm 11,24)$ мл.

При ЛДФ мочевого пузыря до лечения регистрировалось снижение среднего потока крови на 31,7 %, индекса эффективности микроциркуляции на 57,8 %, повышение коэффициента вариации на 6,1 %. После лечения максимальное возрастание показателей базального кровотока обнаружено в 3-й группе, что проявилось в статистически значимом увеличении показателя перфузии и индекса эффективности микроциркуляции.

При патоморфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря выявлены структурные изменения уротелия – дистрофия, атрофия, очаги гиперплазии, а также эрозивные дефекты, сопровождающиеся субэпителиальной мононуклеарной инфильтрацией с участием нейтрофилов и эозинофилов, приуроченных к зонам деструкции. Подэпителиальные микрососуды дилатированы, с плазморрагиями и кровоизлияниями. В 11,3 % случаях при наличии точечных язвенных дефектов периульцерозная слизистая оболочка характеризовалась дисплазией эпителия I–II степени и густой воспалительно-клеточной инфильтрацией собственной пластинки.

После лечения в 1-й группе гиперпластические изменения уротелия сохранялись у 69,8 % пациенток, воспалительная клеточная инфильтрация – в 43,4 % случаев. Во 2-й группе у 28,6 % больных сохранялись гиперплазия и дисплазия уротелия, а инфильтрация собственной пластинки редуцировались в 55,4 % наблюдений. В 3-й группе у 96,3 % больных воспалительно-клеточная инфильтрация собственной пластинки и дисплазия эпителия сохранялись в единичных случаях.

Лейкоплакия мочевого пузыря, протекающая на фоне урогенитальных инфекций, в динамике лечения. После лечения у пациенток 1-й группы клинические признаки заболевания были купированы в 26,1 % случаев, во 2-й – в 63 %, в 3-й группе – у 89,3 % пациенток (рис. 3).



* – статистически значимые отличия от показателей до лечения ($p < 0,05$).

Рис. 3. Динамика основных симптомов лейкоплакии мочевого пузыря, ассоциированной с УГИ

По данным ПЦР, возбудители УГИ в виде моноинфекции выявлены у 42,3 % пациенток: *Ur. urealyticum* (15,4 %), *M. hominis* (11,5 %), *M. genitalium* (6,4 %), *Ch. trachomatis* (5,1 %), *Tr. vaginalis* (3,8 %); у остальных 57,8 % имела место микст-инфекция: ассоциации *Ch. trachomatis*+*Ur. urealyticum*+*M. hominis* и *Ur. urealyticum*+*Tr. vaginalis* в 43,7 % и 14,1 % случаев соответственно.

Культуральное исследование материала из цервикального канала в 71,9 % случаев показало ассоциации возбудителей УГИ: *M. hominis*+*Ur. urealyticum* у 50 % пациенток, *Ur. urealyticum*+*M. hominis*+*Tr. vaginalis* – у 15,4 %, *Ur. urealyticum*+*Tr. vaginalis* – у 6,5 %. При культуральном исследовании биоптатов слизистой оболочки мочевого пузыря микст-инфекции регистрировались в 80,9 % наблюдений: *Ur. urealyticum* + *M. hominis* (52,7 % случаев), *Ur. urealyticum* + *M. hominis* + *Tr. vaginalis* (15,4 %) и *Ur. urealyticum* + *Tr. vaginalis* (12,8 %).

Наиболее высокая эффективность этиологического излечения УГИ была достигнута в 3-й группе, что подтверждено результатами ПЦР (89,3 %), культурального исследования материала из цервикального канала (89,3 %) и биоптатов слизистой мочевого пузыря (98,1 %), что превышало аналогичный показатель во 2-й и 1-й группах в 1,3–1,7 раза и 2,0–2,9 раза соответственно.

Изменения в иммунной системе до лечения заключались в снижении числа Т-хелперов на фоне уменьшения общего пула Т- и В-лимфоцитов, увеличении количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Уровни IgA, IgM и IgG повышены в 2,3, 2,6 и 2,1 раза соответственно, содержание ЦИК – на 53,2 %. Фагоцитарное звено

иммунитета характеризовалось повышением количества нейтрофильных гранулоцитов, стабильностью стимулированной НСТ-активности и снижением фагоцитарной активности.

После терапии в 1-й группе на 28,8 % и 39,3 % соответственно возрастал спонтанный и индуцированный фагоцитоз, и на 29,9 % снижалась концентрация ЦИК. Во 2-й группе нормализовались параметры клеточного звена иммунитета, уровни Ig A, M, G и ЦИК. В 3-й группе, наряду с аналогичной положительной динамикой, спонтанный и индуцированный фагоцитоз возрос на 48,8 % и 81,5 % соответственно.

В уродинамике до лечения – снижение эффективного объема выделенной мочи на 33,6 %, средней и максимальной объемной скорости потока мочи на 28,7 % и 32,5 % соответственно и увеличение времени мочеиспускания в 2 раза. После лечения у пациенток 3-й группы отмечалось более выраженное, по сравнению с 1-й и 2-й группами, увеличение до нормы максимальной (23,11 мл/сек $\pm$ 1,95 мл/сек) и средней объемной скорости потока мочи (14,25 мл/сек $\pm$ 1,13 мл/сек), восстановление времени мочеиспускания (4,01 сек $\pm$ 0,22 сек) и увеличение эффективного объема мочи (208,23 мл $\pm$ 12,14 мл). У пациенток 2-й группы время мочеиспускания оставалось увеличенным на 18,7 %, а эффективный объем мочи сниженным на 7,6 % по сравнению с 3-й группой.

При ЛДФ мочевого пузыря до лечения отмечалось замедление среднего потока крови на 24,3 % и колебаний скорости эритроцитов на 60,3 % по сравнению с контролем, что способствовало снижению ИЭМ почти в 2 раза. Повышен показатель миогенного и снижен – нейрогенного тонуса на 35,5 и 76,6 % соответственно, при этом показатель шунтирования снижен в 2 раза. После лечения в 3-й группе восстановление базального кровотока наблюдалось в более полном объеме: показатели тканевой перфузии, скорости эритроцитов в сосудистом русле достигли контрольного уровня, способствуя нормализации ИЭМ.

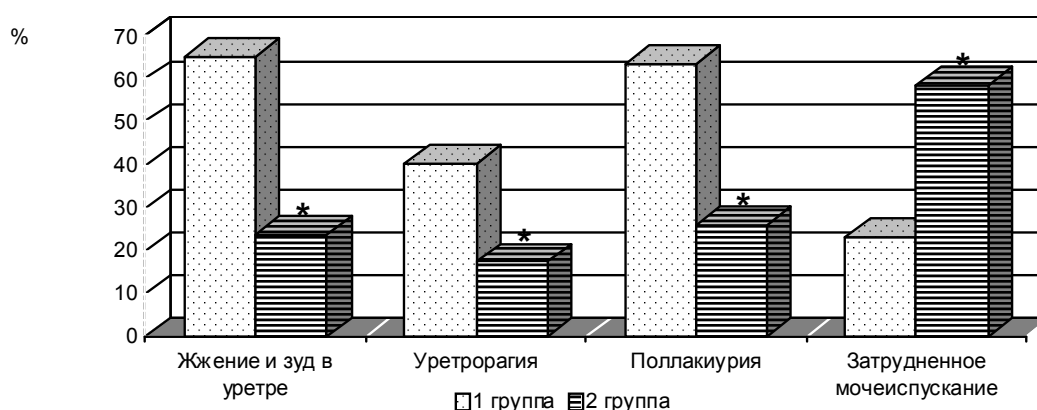
Патоморфологическое исследование слизистой оболочки мочевого пузыря выявило гиперпластические и метапластические изменения уротелия, паракератоз и воспалительно-клеточную инфильтрацию собственной пластинки, определяющие морфогенез простой и веррукозной лейкоплакии мочевого пузыря. При микоплазменной инфекции дистрофические и литические изменения уротелиоцитов были наиболее выраженными, часто с акантолизом. При ассоциации микоплазменной инфекции с хламидиями и трихомонадами резко увеличивались интенсивность и

полиморфизм клеточной инфильтрации, с возрастанием доли нейтрофилов, с очаговым лейкопедезом.

После лечения наиболее выраженная положительная динамика отмечена в 3-й группе: лишь у 10,7 % пациенток сохранялись признаки лейкоплакии; во 2-й группе восстановление уротелия наблюдалось у 29,6 % женщин, в 1-й группе – без динамики.

Полипы наружного отверстия уретры у пациенток, оценка эффективности лечения. Наличие у пациенток УГИ способствовало развитию полипов уретры в более молодом возрасте ($47,5 \pm 2,3$ лет), заболевание приобретало более длительный характер, рецидивы отмечались в 1,5 раза чаще, чем у больных с полипами уретры без УГИ. В анамнезе отмечались хронические воспалительные заболевания женской половой сферы и мочевыводящей системы, в том числе в 2,5 раза чаще встречались данные о ранее перенесенной УГИ. У пациенток 2-й группы развитие полипа уретры происходило после гинекологических операций, а также в предклимактерический период и при менопаузе.

Основные симптомы заболевания в 1-й группе носили воспалительный характер: учащенное мочеиспускание, жжение, зуд в уретре, уретрорагия, во 2-й группе – обтурационный характер с затрудненным мочеиспусканием и разбрызгиванием струи мочи (рис. 4).



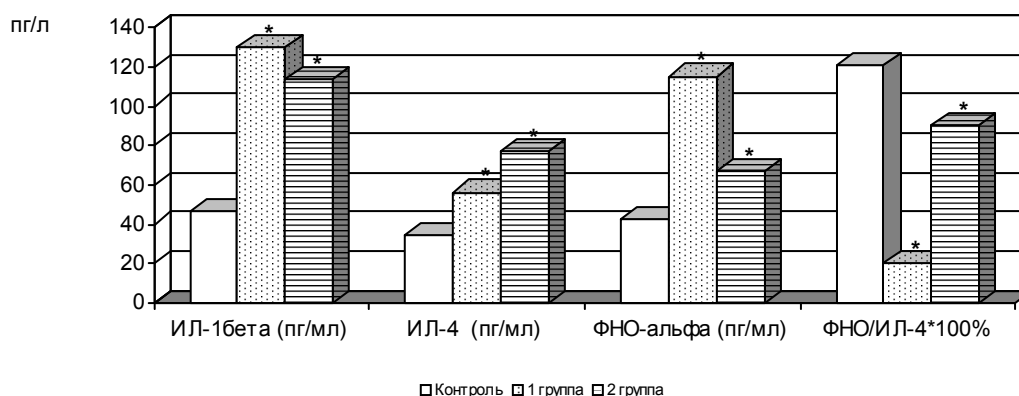
*- статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Рис. 4. Частота наиболее распространённых симптомов полипов уретры

По данным ПЦР, *Ur. urealyticum* в виде моноинфекции выявлена у 71,2 % пациенток, её ассоциации с *M. hominis*, *Ch. trachomatis*+*Tr.vaginalis* и *M. genitalium* – в 11,5 %, 7,7 % и 9,6 % наблюдений соответственно. По данным культурального исследования, *Ur. urealyticum* выявлена в клинически значимых концентрациях как моноинфекция в 69,2 % наблюдений, при этом у 53,8 % – в концентрации выше, чем 10^6 КОЕ/мл. В виде микст-инфекции *Ur. urealyticum* встречалась в 30,8 % случаев,

чаще в ассоциации с *M. hominis* (17,5 %) и с *Tr. vaginalis* (13,5 %).

У пациенток обеих групп исходный уровень ИЛ-1 β достоверно превышал контрольное значение: при этом в 1-й группе в 2,8 раза выше, чем в контроле, и на 12,6 % выше, чем во 2-й группе. Концентрация ИЛ-4 в 1-й группе была на 62,7 % выше, чем в контрольной группе, но на 36,4 % ниже, чем во 2-й группе. Уровень ФНО- α в 1-й группе в 2,7 раза превышал таковой в группе контроля и в 1,7 – во 2-й группе. Показатель ФНО- α /ИЛ-4 у больных 1-й группы был в 6 раз меньше контрольного значения и в 4,4 ниже такового у больных 2-й группы (рис. 5).



*- статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

Рис. 5. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови

Патоморфологическое исследование полипов уретры в условиях УГИ продемонстрировало пролиферативный характер ремоделирования покровного эпителия с гиперплазией, акантозом, ороговением многослойного плоского эпителия и синхронными изменениями подлежащей соединительной ткани – нарушениями микроциркуляции и формированием диффузных массивных воспалительно-клеточных инфильтратов. Транsepителиальный лейкопедез сопровождался дистрофическими изменениями эпителиоцитов и пролиферацией базальных клеток. При электронной микроскопии недифференцированные одиночные микробные тельца и колонии микоплазм локализовались в плазматических клетках и фибробластах с редуцированными белоксинтезирующими органеллами.

В целом, в результате комплексного исследования взаимоотношений внутриклеточных возбудителей урогенитальных инфекций и организма инфицированного пациента разработан алгоритм диагностики и лечения заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с УГИ (рис. 6).

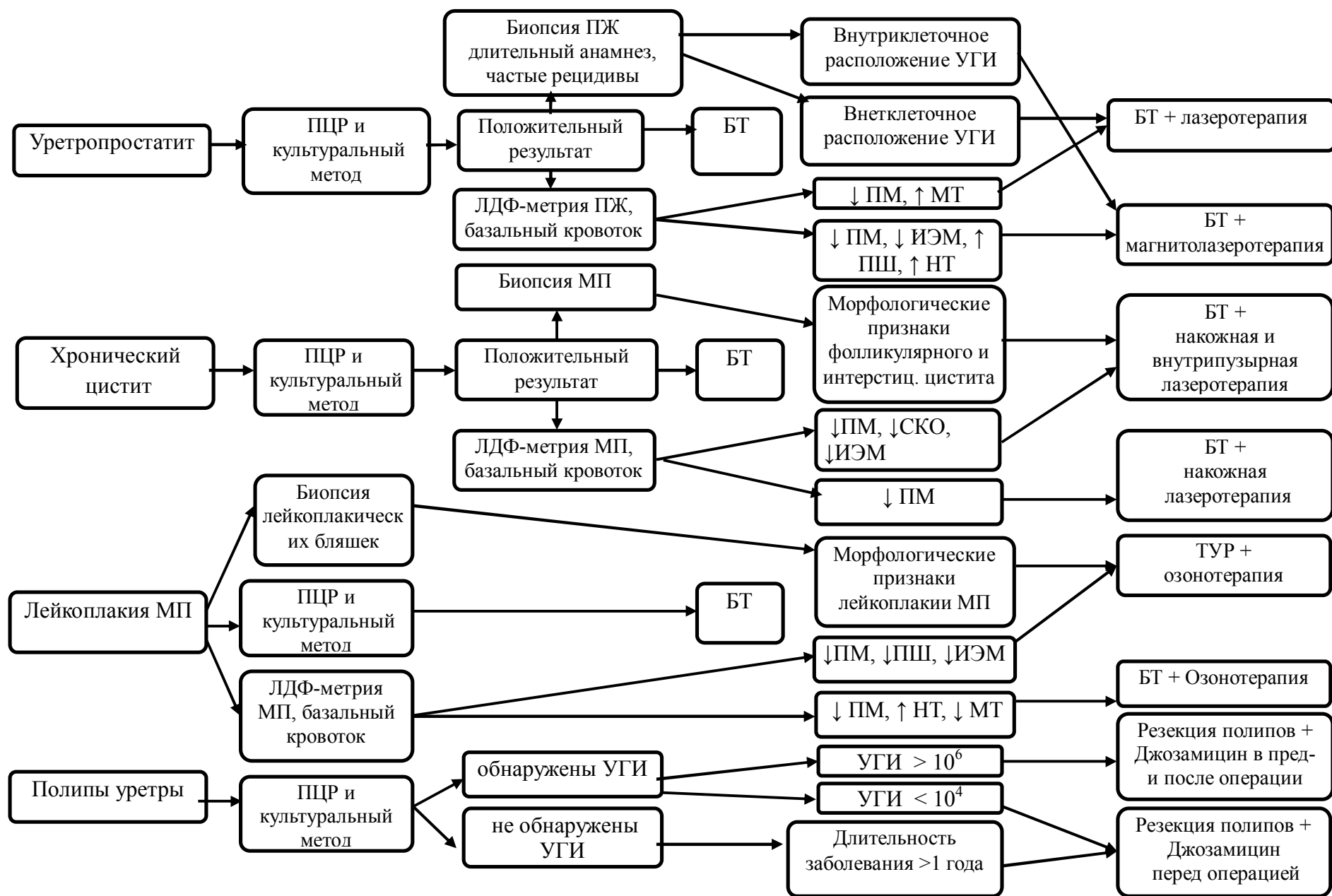


Рис. 6. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний мочеполовой системы, ассоциированных с УГИ

ВЫВОДЫ

1. В результате комплексного микробиологического, молекулярно-биологического и патоморфологического исследования мужчин с хроническим уретропростатитом и женщин с хроническим циститом и лейкоплакией мочевого пузыря, ассоциированными с урогенитальной инфекцией, в 57,8 % – 64,3 % случаев выявлена микст-инфекция с ведущей ролью *U.urealyticum*, а у пациенток с полипами уретры, протекающими на фоне урогенитального инфекционного процесса, – *Ur. urealyticum* в виде моноинфекции в 71,2 % наблюдений.

2. У больных с хроническим уретропростатитом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, по результатам ДНК-диагностики, культурального исследования уретрального отделяемого и биоптатов предстательной железы преобладали микст-формы инфекции (в 60,9 %, 61,8 % и 62,9 % случаев соответственно), при этом в 54,5 % случаев имела место внутриклеточная локализация инфектов. Длительный инфекционный процесс сопровождался развитием выраженных дистрофических изменений эпителиоцитов и умеренной перигландулярной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией предстательной железы, приводил к нарушению гемо- и микроциркуляции, документированной снижением артериального притока, уменьшением эластичности стенок кровеносных сосудов, избыточным венозным дренажом в вены предстательной железы, а также снижением интенсивности перфузии на 33,7 %, индекса эффективности микроциркуляции на 55,5 %, повышением показателя шунтирования на 38,4 % и изменением амплитуд колебательных ритмов.

3. Сочетание магнитотерапии и гелий-неонового лазера в комплексе с базисными средствами лечения хронического уретропростатита, ассоциированного с урогенитальными инфекциями, позволило в 96,2 % случаев купировать клинические симптомы заболевания, в 97,5 % – способствовало элиминации инфекта (по данным ДНК-диагностики и культурального исследования уретрального отделяемого), в 100 % наблюдений – эрадикации возбудителей с внеклеточной и в 96,6 % – с внутриклеточной локализацией. Комплексная терапия приводила к восстановлению гемомикроциркуляции предстательной железы: увеличению линейных скоростей, снижению индекса резистентности в ее центральной и периферической зонах, повышению показателя среднего потока крови на 60,3 %, индекса эффективности микроциркуляции в 2,4 раза и снижению показателя шунтирования на 28,2 %.

4. У пациенток с хроническим циститом, протекающим на фоне урогенитальных инфекций, по результатам ДНК-диагностики, культурального исследования материала из цервикального канала и биоптатов мочевого пузыря преобладали микст-формы инфекции (в 64,3 %, 61,0 % и 74,2 % случаев соответственно). Длительный инфекционный процесс сопровождался дистрофией и компенсаторной пролиферацией уротелия с формированием гипер- и метапластических очагов в сочетании с интенсивной инфильтрацией субэпителиальной соединительной ткани мононуклеарными клетками и крупными лимфоидными агрегатами. У 52,2 % женщин установлены нарушения уродинамики, у 100 % пациенток – нарушения микроциркуляции мочевого пузыря по стазическому типу, что проявлялось замедлением кровотока в стенке мочевого пузыря, снижением активного механизма микроциркуляции и повышением вазомоторной активности микрососудов.

5. Применение комбинированной накожной и внутрипузырной лазеротерапии в комплексе с базисными средствами лечения пациенток с хроническим циститом, протекающим на фоне урогенитальной инфекции, купировало симптомы заболевания у 91,8 % женщин, способствовало элиминации возбудителей в 92,9 %, 97,6 % и 98,8 % наблюдений (по результатам ДНК-диагностики, культурального исследования материала из цервикального канала и биоптатов мочевого пузыря соответственно), редукции воспалительных реакций слизистой оболочки мочевого пузыря у 96,3 % больных, а также восстановлению уродинамики и микроциркуляции мочевого пузыря – в 100 % случаев.

6. У пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря, протекающей на фоне урогенитальных инфекций, по результатам ДНК-диагностики, культурального исследования материала из цервикального канала и биоптатов очага лейкоплакии, преобладали микст-формы инфекции (в 57,8 %, 71,9 % и 80,9 % случаев соответственно). В очагах поражения слизистой оболочки мочевого пузыря и перифокально обнаружены выраженные дистрофические, метапластические и диспластические изменения переходного и многослойного плоского эпителия. Длительный инфекционный процесс в 79,5 % случаев приводил к снижению тонуса детрузора и нарушению проходимости пузырно-уретрального сегмента, в 100 % наблюдений способствовал очаговому нарушению базального кровотока в зоне с измененным эпителием, что проявлялось замедлением среднего потока крови на

24,3 %, колебаний скорости эритроцитов на 60,3 %, снижением индекса эффективности микроциркуляции и показателя шунтирования в 1,9 и 2 раза соответственно.

7. Трансуретральная резекция очагов лейкоплакии мочевого пузыря, протекающей на фоне урогенитальных инфекций, в сочетании с внутривульварной озонотерапией и базисными средствами лечения, купировала симптомы заболевания с эрадикацией возбудителей у 89,2 % пациенток, обеспечивала восстановление структуры, уродинамики и микроциркуляции в слизистой оболочке мочевого пузыря.

8. У пациенток с полипами наружного отверстия уретры по данным ДНК-диагностики и культурального исследования, установлено преобладание *Ur. urealyticum* в виде моноинфекции (в 71,2 % и 69,2 % случаев соответственно), а также ее ведущая роль в ассоциациях с *Ch. trachomatis*, *Tr.vaginalis* и *M.genitalium*. В 13,5 % случаев заболевание протекало бессимптомно; активность воспалительного процесса в полипе уретры подтверждалась увеличением уровня ИЛ-1 β , ФНО- α (в 2,8 и 2,7 раза соответственно) и индекса соотношения про- и противовоспалительных цитокинов на 62,5 %.

9. В условиях хронической уреоплазменной моноинфекции и сочетании ее с другими возбудителями урогенитальных микст-инфекций прослеживалась положительная паренхиматозно-стромальная корреляция между пролиферативными и метапластическими разрастаниями покровного эпителия полипов уретры и количественно-качественными характеристиками соединительной ткани. В полипах уретры в условиях уреоплазменной моноинфекции выявлены меньшая выраженность пролиферативных реакций покровного эпителия и отсутствие полиморфной воспалительно-клеточной инфильтрации, даже при наличии микроорганизмов в мононуклеарных клетках соединительной ткани, что свидетельствует об их резервуарной функции, лежащей в основе персистирующего характера изолированного уреоплазмоза.

10. Урогенитальные инфекции требуют дифференцированного терапевтического подхода, вырабатываемого на основе клинко-морфологических маркеров: характер локализации возбудителя, длительность инфицирования, степень структурных изменений органов-мишеней, а также выраженность микроциркуляторных нарушений в предстательной железе и слизистой оболочке мочевого пузыря.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполового тракта, особенно при рецидивирующем течении, рекомендуется комплексное обследование на наличие возбудителей урогенитальных инфекций, включающее молекулярно-биологическое, культуральное и патоморфологическое исследование.

2. Больным с хроническим уретропростатитом, хроническим циститом и лейкоплакией мочевого пузыря показано исследование гемодинамики в сосудах соответствующих органов, что позволяет детализировать информацию об их структурном состоянии и выбрать оптимальный способ комплексного лечения.

3. При хроническом уретропростатите, ассоциированном с урогенитальной инфекцией, рекомендуется сочетание базисных средств лечения с магнитотерапией и гелий-неоновым лазером, курсом из 13–15 процедур длительностью по 15–20 мин ежедневно.

4. При хроническом рецидивирующем цистите, ассоциированном с урогенитальной инфекцией, рекомендуется сочетание базисных средств лечения с ежедневной кожной (10 процедур по 6 мин) и внутрипузырной лазеротерапией (10 процедур по 10 мин).

5. При лейкоплакии мочевого пузыря, ассоциированной с урогенитальной инфекцией, рекомендуется сочетание базисной терапии с инстилляциями в мочевой пузырь 50 мл озонированного физиологического раствора хлорида натрия в концентрации 2000–4000 мкг/л, один раз в сутки с экспозицией 10–15 мин, 10 процедур с последующей трансуретральной резекцией измененных участков слизистой мочевого пузыря.

6. При наличии у пациенток полипов наружного отверстия уретры без урогенитальной инфекции или при ее концентрации не выше 10^4 КОЕ/мл, длительности заболевания более 5 лет и рецидивирующем течении в предоперационном периоде рекомендовано назначение джозамицина по 500 мг 3 раза в сут. в течение 10 дней. Пациенткам с урогенитальной инфекцией в титрах выше 10^6 КОЕ/мл данный курс антибактериальной терапии рекомендован как в пред-, так и в послеоперационном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство // М.: Издательская группа, «Гэотар-

Медиа», 2010. – 256 с.: ил.

2. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Хронический уретропростатит: клиника, диагностика, лечение // Germany: LAP LAMBERT Academic Publising, 2011.– 144 с.

3. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк Б.А. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях мочеполовой системы // М.: Практическая медицина, 2011. – 104 с.: ил.

4. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.** Роль лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных с хроническим уретропростатитом, осложненным инфекцией, предающейся половым путем // **Лазерная медицина.** – 2007. – Т. 2. – Вып. 2. – С. 48–52.

5. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю. С.** Влияние озонотерапии на состояние микроциркуляции у больных с хроническим уретропростатитом, осложненным инфекцией, предающейся половым путем // **Эфферентная терапия.** – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 51–57.

6. Неймарк А.И. **Кондратьева Ю.С.** Комплексное лечение осложненных форм хламидийной инфекции у мужчин с использованием озонотерапии // **Урология.** – 2008. – № 3. – С. 31–36.

7. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И., Ильинская Е.В. Этиологическая роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии хронических циститов, осложненных лейкоплакией мочевого пузыря // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2010. – № 6. – С. 45–50.

8. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.**, Клепикова И.И. Влияние физиотерапевтических методов лечения на кровообращение и микроциркуляцию предстательной железы при хроническом уретропростатите инфекционной этиологии // **Регионарное кровообращение и микроциркуляция.** – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 59–65.

9. **Кондратьева Ю.С.** Использование азитромицина в комплексной дифференцированной терапии хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной инфекцией // **Сибирский медицинский журнал.** – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 138–142.

10. Неймарк А.И., Сизов К.А., **Кондратьева Ю.С.** Использование лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных с хроническим циститом на фоне озонотерапии // **Лазерная медицина.** – 2011. – Т. 15. –

Вып. 4. – С. 18–21.

11. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И., Алиев Р.Т. Использование макролидов в терапии дизурических расстройств, протекающих на фоне урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 77–81.

12. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Алиев Р.Т., **Кондратьева Ю.С.** Эффективность применения сочетанных физиотерапевтических методов в комплексном лечении больных хроническим инфекционным уретропростатитом // **Урология**. – 2011. – № 2. – С. 48–52.

13. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Смешанные урогенитальные инфекции: клинико-терапевтические подходы // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2011. – № 4. – С. 112–116.

14. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Современные подходы к терапии негонококковых уретритов у мужчин // **Урология**. – 2011. – № 4. – С. 32–37.

15. Неймарк А.И., Раздорская М.В., **Кондратьева Ю.С.**, Музалевская Н.И. Коррекция нарушений уродинамики у женщин с обструктивным мочеиспусканием // **Урология**. – 2012. – № 5. – С. 34–37.

16. Яковлев А.В., Неймарк А.И., Таранина Т.С., **Кондратьева Ю.С.**, Раздорская М.В. Клиника и патоморфология полипов уретры у женщин при уреаплазменной инфекции // **Уральский медицинский журнал**. – 2012. – № 1 (93). – С. 90–93.

17. Неймарк А.И., Раздорская М.В., **Кондратьева Ю.С.** Императивное недержание мочи у женщин с гиперактивным мочевым пузырем // **Журнал акушерства и женских болезней**. – 2012. – Т. LXI. – Вып. 2. – С. 38–45.

18. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И., Еркович А.А., Немчанинова О.Б., Клепикова И.И., Непомнящих Л.М. Клинико-морфологические особенности хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной и микоплазменной инфекцией // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 24–30.

19. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Клинико-anamnestическая и лабораторная диагностика хронических циститов у женщин, протекающих на фоне урогенитальных инфекций // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: материалы VI Рос. научно-практ. конф. – СПб., 2012 – С.74-75.

20. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Ассоциации инфекций, передаваемых половым путем, в уретре и мочевом пузыре у женщин, страдающих хроническим

циститом // Современные аспекты дерматовенерологии : II Всерос. науч.-практич. конф. – М., 2010. – С. 89–90.

21. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.** Комплексная терапия хронических циститов, осложненных инфекцией, передаваемой половым путем // Актуальные вопросы урологии : материалы II урологической конф. – М., 2010. – С. 145–146.

22. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Патогенетическая роль инфекций, передающихся половым путем, в развитии лейкоплакии мочевого пузыря у женщин // Вестник последиplomного медицинского образования. – М., 2010. – №1. – С. 63.

23. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.** Применение эфферентных методов лечения в комплексной терапии хронического хламидийного уретрита у мужчин // Мужское здоровье : материалы VI Рос. конгр. с международным участием. – М., 2010. – С. 156–157.

24. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Сравнительный анализ частоты встречаемости инфекций, передаваемых половым путем, в мочеполовом тракте при хроническом цистите у женщин // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы IV научно-практич. конф. – СПб., 2010. – С. 84–85.

25. **Кондратьева Ю.С.** Фармакотерапия хронических циститов у женщин, протекающих на фоне хламидийной и микоплазменной инфекции // Материалы XVI Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Париж, 2011. – С. 86–87.

26. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Уретриты смешанной этиологии у мужчин: особенности течения и клиники // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы V Рос. научно-практич. конф. – СПб., 2011. – С. 83–84.

27. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Азитромицин в комплексной терапии хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной микоплазменной инфекцией // Рациональная фармакотерапия в урологии: материалы VI Всерос. научно-практ. конф. с международным участием. – М., 2012. – С. 57–59.

28. **Кондратьева Ю.С.**, Яковлев А.В. Неймарк А.И. Этиологическая роль *U. urealiticum* в развитии полипов уретры у женщин // Материалы II Конгресса евро-азиатской ассоциации дерматовенерологов. – М., 2012. – С. 105–106.

29. **Кондратьева Ю.С.**, Неймарк А.И. Хемомицин в терапии хронических уретропростатитов, ассоциированных с урогенитальной инфекцией // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы VI Рос. научно-практич. конф.

– СПб., 2012. – С. 73–75.

30. **Кондратьева, Ю.С.** Неймарк А.И. Морфофункциональные изменения в предстательной железе при инфекциях, передаваемых половым путем // 4-й Всерос. конгресс дерматовенерологов. – СПб., 2011. – С. 258.

31. **Кондратьева Ю.С.** «Ступенчатая» терапия азитромицином при лечении осложненных форм урогенитального хламидиоза у мужчин // Материалы Второго съезда клинических фармакологов Сибирского федерального округа с международным участием – Барнаул, 2009. – С. 282–287.

32. **Кондратьева Ю.С.,** Неймарк А.И. Инфекции, передаваемые половым путем, как этиологический фактор в развитии лейкоплакии мочевого пузыря у женщин // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2010. – №11. – С. 87–88.

33. **Кондратьева Ю.С.,** Неймарк А.И. Клинико-микробиологическая оценка эффективности Джозамицина в терапии хронических циститов, протекающих на фоне урогенитальных инфекций // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2011. – № 12. – С. 101–104.

34. **Кондратьева Ю.С.,** Неймарк А.И. Урогенитальная микоплазменная инфекция у женщин с хроническими заболеваниями мочеполового тракта // Современная дерматология. Актуальные вопросы и пути решения: материалы межрегион. междисциплинарной науч. конф. – Барнаул, 2012. – С. 29–31.

35. **Кондратьева Ю.С.,** Немчанинова О.Б., Неймарк А.И. Клиника и морфология хронического уретропростатита, ассоциированного с урогенитальной инфекцией // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2012. – №13. – С. 75–78.

36. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.** Особенности клиники негонококковых уретритов у мужчин в зависимости от вида этиологического агента // Материалы 1 конгресса урологов Сибири. – Кемерово, 2012. – С. 215–217.

37. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., **Кондратьева Ю.С.** Воспалительные заболевания мочеполовой системы: медицинские аспекты и практические рекомендации // Барнаул, 2012. – 128 с.: ил.

38. **Кондратьева Ю.С.,** Неймарк А.И. Комбинированная терапия негнококковых уретритов у мужчин // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2012. – №13. – С. 72–74.

39. Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.,** Клепикова И.И. Лазерная и

вибромагнитотерапия в коррекции микроциркуляторных расстройств предстательной железы при хронических инфекционных уретропростатитах // Материалы ежегодной научно-практич. конф. с международным участием факультета ФПК и ППС. – Барнаул, 2012 – С. 32–33.

40. A.I. Neimark, **J. Kondrateva** Causative Role of Sexually Transmitted Infections in the Development of Chronic Cystitis Complicated With Leukoplakia of the Bladder, // International Journal of Biomedicine. – 2012. – №2 (3). – P. 192–196. (Перевод: А.И. Неймарк, Кондратьева Ю. Роль ИППП в развитии хронического цистита, осложненного лейкоплакией мочевого пузыря/International Journal of Biomedicine.– 2012. – №2 (3). – С. 192–196.

41. A.I. Neimark, R.T. Aliev, M.V. Rasdorskay, **J. Kondrateva** Correction of disorders of microcirculation in the urinary bladder wall for women with urination disorders // Abstracts of The Urological Society of Australia et New Zeland. – Australia, 2012. – P. 27–28. (Перевод: Ю. Кондратьева, А.И. Неймарк, Р.Т. Алиев, М.В. Раздорская Коррекция нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с нарушениями мочеиспускания // Материалы съезда общества урологов Австралии и Новой Зеландии. – Австралия, 2012. – С. 27-28).

Пат. форма № 0143-2011 Российская Федерация. Способ оценки состояния микроциркуляции в очаге лейкоплакии мочевого пузыря у женщин // Неймарк А.И., **Кондратьева Ю.С.**; Алтайский государственный медицинский университет. – 2011120772/14; заявл. 23.05.2011, зарегист. 18.07.2012. – Бюл. – 4 с.

Пат. 246933 Российская Федерация. МПК А61 В8/00. Способ диагностики болевого синдрома у пациентов с синдромом хронической тазовой болью / Неймарк А.И., Захарова М.П., Шаляпин И.В., **Кондратьева Ю.С.**; Алтайский государственный медицинский университет. – 2011102678/14; заявл. 24.01.2011, зарегист. 27.10.12. – Бюл. – 3 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ	базисная терапия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-1 β	интерлейкин 1 β
ИЛ-4	интерлейкин 4
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем

ИЭМ	индекс эффективности микроциркуляции
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
МИЭФ	международный индекс эректильной функции
МП	мочевой пузырь
МТ	миогенный тонус
НСТ-тест	тест восстановления нитросинего тетразолия
НТ	нейрогенный тонус
ПЖ	предстательная железа
ПМ	показатель микроциркуляции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
Пф.ед	перфузионная единица
ПШ	показатель шунтирования
СКО	среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии
ТУР	трансуретальная резекция
ТрУЗИ	трансректальное ультразвуковое исследование
УГИ	урогенитальная инфекция
УГХ	урогенитальный хламидиоз
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ЦДК	цветное дуплексное картирование
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
CD	кластер дифференцировки
CF	пульсовые колебания
HF	быстрые колебания
Ig (A, M, G)	иммуноглобулины классов A, M, G
Kv	коэффициент вариации
NIH-CPSI	суммарная оценка симптомов хронического простатита
T100	время ожидания начала мочеиспускания
TQ	время мочеиспускания
TQ max	максимальной скорости потока мочи