

РИСКОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНКРУСТИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА И ПРИНЦИПЫ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Б.Егоров., Ф.А.Акилов., Н.Э.Дадаханов.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии, г. Ташкент, Узбекистан

Для цитирования: © Егоров А.Б., Акилов Ф.А., Дадаханов Н.Э.

РИСКОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНКРУСТИРУЮЩЕГО ЦИСТИТА И ПРИНЦИПЫ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ. ЖКМП.-2024.-Т.4.-№4.-С

Поступила: 01.09.2024

Одобрена: 19.09.2024

Принята к печати: 03.10.2024

Аннотация: Инкрустирующий цистит – это редкое и недостаточно изученное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением с частыми рецидивами. Оно проявляется отложением фосфата аммония, магния и струвита на слизистой оболочке мочевого пузыря, которая со временем может плотно интимно спаянной с подслизистой, а иногда даже и с мышечным слоем. Основной причиной инкрустирующего цистита заболевания часто являются уреазопродуцирующие бактерии, в частности *Corynebacterium urealyticum*, которые способствуют повышению pH мочи, что приводит к формированию и отложению инкрустаций на слизистой мочевого пузыря. Трудности ранней диагностики усугубляют течение болезни и увеличивают риск осложнений. Эффективное лечение включает комплексную терапию, направленную на удаление инкрустаций, подкисление мочи и длительный курс антибиотиков.

Ключевые слова: инкрустирующий цистит, уреазопродуцирующая бактерия, *Corynebacterium urealyticum*, инкрустированная уropатия.

INKRUSTATSIYALANGAN SISTITNING PAYDO BO'LISH OMILLARI VA MAQSADLI TERAPIYA TAMOILLARI

А.В.Егоров., Ф.А.Акилов., Н.Е.Дадакханов.

Respublika ixtisoslashtirilgan urologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
O'zbekiston Respublikasi, Toshkent sh.

Izoh: © Yegorov A.B., Akilov F.A., Dadaxanov N.E.

INKRUSTATSIYALANGAN SISTITNING PAYDO BO'LISH OMILLARI VA MAQSADLI TERAPIYA TAMOILLARI. KPTJ.-2024-N.4.-№4-M

Qabul qilindi: 01.09.2024

Ko'rib chiqildi: 19.09.2024

Nashrga tayyorlandi: 03.10.2024

Аннотация: Инкрустирующий цистит – это редкое и недостаточно изученное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением с частыми рецидивами. Оно проявляется отложением фосфата аммония, магния и струвита на слизистой оболочке мочевого пузыря, которая со временем может плотно интимно спаянной с подслизистой, а иногда даже и с мышечным слоем. Основной причиной инкрустирующего цистита заболевания часто являются уреазопродуцирующие бактерии, в частности *Corynebacterium urealyticum*, которые способствуют повышению pH мочи, что приводит к формированию и отложению инкрустаций на слизистой мочевого пузыря. Трудности ранней диагностики усугубляют течение болезни и увеличивают риск осложнений. Эффективное лечение включает комплексную терапию, направленную на удаление инкрустаций, подкисление мочи и длительный курс антибиотиков.

Калит so'zlar: tsistit, ureaza ishlab chiqaruvchi bakteriya, *Corynebacterium urealyticum*, qobiqli uropatiya.

RISK FACTORS OF ENCRUSTED CYSTITIS AND PRINCEPLES FOR TARGETED THERAPY

Egorov A.B., Akilov F.A., Dadakhanov N.E.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology,
Republic of Uzbekistan, Tashkent.

For situation: © Egorov A.B., Akilov F.A., Dadakhanov N.E.

RISK FACTORS OF ENCRUSTED CYSTITIS AND PRINCEPLES FOR TARGETED THERAPY. JCPM.-2024.P.4.№4-A

Received: 01.09.2024

Revised: 19.09.2024

Accepted: 03.10.2024

Annotation: Encrusted cystitis is a rare and poorly understood condition characterised by chronic inflammation with frequent recurrences. It is characterised by the deposition of ammonium, magnesium and struvite phosphate on the bladder mucosa, which over time may become intimately associated with the submucosa and even the muscle wall. The main cause of the disease is often urease-producing bacteria, particularly *Corynebacterium urealyticum*, which contribute to an increase in the pH of the urine, leading to the formation and deposition of incrustations. Difficulties in early diagnosis exacerbate the course of the disease and increase the risk of complications. Effective treatment includes comprehensive therapy aimed at removing the deposits, acidification of the urine and a long-term course of antibiotics.

Keywords: encrusting cystitis, urease-producing bacteria, *Corynebacterium urealyticum*, encrusting uropathy.

Актуальность. Инкрустирующий цистит представляет собой хроническое воспаление слизистой мочевого пузыря, инициированное воздействием *Corynebacterium urealyticum* (D2), продуцирующей уреазу. Заболевание сопровождается отложением кристаллов фосфата аммония, магния, кальция и струвита, что вызывает повышение pH мочи и сдвигом последнего до щелочной среды. Это изменение pH способствует поддержанию воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Факторами риска, предрасполагающими к развитию инкрустирующего цистита мочевого пузыря, включают инвазивные вмешательства в мочевых путях, длительную и травматичную катетеризацию мочевого пузыря. Также значимую роль играют системные заболевания, включая сахарный диабет, различные состояния иммунодефицита, которые нарушают нормальные механизмы защиты мочевого пузыря. Хронические воспалительные процессы, такие как хронический цистит и туберкулез мочевых путей, способствуют структурным изменениям слизистой оболочки и создают условия для колонизации патогенной микрофлорой, в том числе *Corynebacterium urealyticum*. В совокупности эти факторы оказывают значительное влияние на патогенез, течение и частоту рецидивов инкрустирующего цистита, способствуя его хроническому и рецидивирующему течению.

На сегодняшний день эпидемиологические данные о распространенности инкрустирующего цистита остаются ограниченными, однако отмечается увеличение числа зарегистрированных случаев за последнее время. Это связано, в первую очередь, с ростом частоты проведения урологических процедур, широким использованием урологического инструментария, увеличением количества малоинвазивного вмешательства, а также с активным применением иммуносупрессивной терапии. Кроме того, значительно улучшилось выявление и идентификация *Corynebacterium urealyticum* (CU) основного возбудителя инкрустированной уропатии. Так, Sánchez-Martin et al. [8] описали 300%-ный рост положительных результатов посевов мочи на CU в период с 2009 по 2014 год. В большинстве случаев этиология и факторы риска развития инкрустирующего цистита тесно переплетаются между собой. Преимущественно причиной инкрустирующего цистита является *Cory-*

nebacterium urealyticum, которая обладает уреазной активностью. Однако, такие бактерии как *Ureaplasma urealyticum*, некоторые виды *Streptococcus* [*haemolyticus* и *viridans*] и *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium glucuronolyticum* и *Arcanobacterium pyogenes* также обладают уреазопродуцирующим свойством в той или иной степени. Развитие заболевания обусловлено бактериями, которые с помощью уреазы расщепляют мочевины. В результате увеличивается концентрация бикарбонатов и аммония, что приводит к повышению значений pH мочи в пределах до 7-8. Щелочная среда создает условия для осаждения фосфата кальция на слизистой оболочке мочевого пузыря [3, 9, 11]. Также, повышенные уровни аммония могут вызвать цитотоксическое повреждение защитного слоя гликозаминогликанов слизистой оболочки, обуславливая сильную бактериальную адгезивность, воспалительные реакции и оседание кристаллов [5], что приводит к образованию биопленки.

Симптомы инкрустирующего цистита имеет неспецифический характер, к которым относятся болевой синдром дизурия, дискомфорт при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, странгурия, нектурия, ургентный позыв, болезненность в надлобковой области, гематурия, пиурия и выделение мелких камней при мочеиспускании. Диагностика инкрустирующего цистита основана на установлении клинической картины, анализа анамнеза, оценки факторов риска, результатов лабораторных исследований мочи, а также рентгенологических и эндouroлогически данных.

Важным аспектом является обнаружение уреазопродуцирующих бактерий в образцах мочи, а также инкрустациями камней на слизистой оболочке мочевого пузыря. Обязательными методами исследования являются цистоскопия и компьютерная томография, которые играют ключевую роль в проведении адекватной дифференциальной диагностики. При этом важно дифференцировать инкрустирующий цистит от ряда заболеваний нижних мочевых путей, среди которых необходимо отметить камни мочевого пузыря, инородные тела и туберкулез мочевых путей. мочи и продолжительную антибактериальную терапию для эрадикации патогенных бактерий.

Эти методы должны применяться комплексно для достижения терапевтического эффекта. *Corynebacterium urealyticum* (CU), бактерия, ответственная за инкрустирующий цистит, характеризуется высокой устойчивостью к антибиотикам, что связано с формированием биопленок [10] на пораженной слизистой, которые препятствуют полной эрадикации возбудителя. В связи с этим, при обнаружении CU целесообразно использование антибиотиков из группы гликопептидов, таких как ванкомицин и тейкопланин, [1, 2, 7, 13], которые обладают одинаковой чувствительностью к бактериям и не зависят от pH мочи [12]. Для достижения положительного терапевтического эффекта и полной эрадикации инфекции необходимо полное удаление инкрустаций посредством трансуретральной резекции. Учитывая, что инкрустирующий цистит имеет склонность к рецидивам, часто требуется повторное проведение трансуретральных вмешательств [14]. Подкисление мочи способствует предотвращению образования инкрустаций на слизистой мочевого пузыря. Для регулирования кислотности мочи могут использоваться как пероральные препараты, так и местные растворы, однако наиболее эффективным и широко применяемым в клинической практике средством является ацетогидроксамовая кислота, действующая как необратимый ингибитор уреазы. Также было установлено, что L-метионин может эффективно использоваться для поддержания кислотности мочи при инкрустирующей уропатии при пероральном применении [6]. Однако, при обширных поражениях слизистой мочевого пузыря перорального подкисления pH мочи может быть недостаточно, что нередко подтверждается на практике. В таких случаях необходимо применение дополнительно местного подкисления. По данным зарубежных источников из растворов для местного подкисления мочи наибольшую эффективность показали растворы Suby-G и раствор Томаса С24 [4]. Продолжительность терапии определяется степенью выраженности инкрустаций и динамикой заболевания. В большинстве случаев лечение продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. Оценка эффективности терапии проводится с использованием повторной компьютерной томографии, бактериологического посева

мочи, измерения pH и анализа кристаллурии. Антибактериальную терапию и подкисление мочи необходимо продолжать до полного устранения инкрустаций, исчезновения кристаллов, нормализации pH и стерилизации мочи [14].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fernández-Roblas R, Prieto S, Fernández-Roblas M, Ponte C, Soriano F. Activity of nine antimicrobial agents against *Corynebacterium* group D2 strains isolated from clinical specimens and skin. *Antimicrob Agents Chemother.* (1987) 31:821–2. 10.1128/AAC.31.5.821

2. García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, Nebreda Mayoral T, García Sánchez E, García García I. In vitro activity of 79 antimicrobial agents against *Corynebacterium* group D2. *Antimicrob Agents Chemother.* (1991) 35:2140–3. 10.1128/AAC.35.10.2140

3. Masson JC, Charriere D, Masson J, Variani JP. *Corynebacteria* D2 and encrusted cystitis with alkaline urine. *Prog Urol* 1992; 2 (6): 1012–7.

4. Meria P, Desgrappes A, Fournier R, Arfi C, Antoine C, Martinat L, et al.. The conservative management of *corynebacterium* group D2 encrusted pyelitis. *BJU Int.* (1999) 84:270–5. 10.1046/j.1464-410x.1999.00156.x

5. Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol.* (1984) 132:365–6. 10.1016/S0022-5347(17)49628-5

6. Sabiote L, Emiliani E, Kanashiro AK, Balaña J, Mosquera L, Sánchez-Martín FM, et al.. Oral acidification with L-methionine as a noninvasive treatment for encrusted uropathy. *J Endourol Case Rep.* (2020) 6:143–6. 10.1089/cren.2019.0164

7. Sánchez Hernández J, Mora Peris B, Yagüe Guirao G, Gutiérrez Zufiaurre N, Muñoz Bellido JL, et al. In vitro activity of newer antibiotics against *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium amycolatum* and *Corynebacterium urealyticum*. *Int J Antimicrob Agents.* (2003) 22:492–6. 10.1016/S0924-8579(03)00121-3

8. Sánchez-Martín FM, López-Martínez JM, Kanashiro-Azabache A, Moncada E, Angerri-Feu O, Millán-Rodríguez F, et al.. *Corynebacterium urealyticum*: increased incidence of infection and encrusted uropathy. *Actas Urol Esp.* (2016) 40:102–7. 10.1016/j.acuroe.2016.01.007

9. Sofras F, Yiannopoulou K, Kostakopoulos A, Dimopoulos C. *Corynebacterium*-induced cystitis with mucosal incrustations. *J Urol* 1988; 139 (4): 810.

10. Soriano F, Huelves L, Naves P, Rodríguez-Cerrato V, del Prado G, Ruiz V, et al.. In vitro activity of ciprofloxacin, moxifloxacin, vancomycin and erythromycin against planktonic and biofilm forms of *Corynebacterium urealyticum*. *J Antimicrob Chemother.*

(2009) 63:353–6. 10.1093/jac/dkn491

11. Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Aguado JM, Wilhelmi I, Vela R, et al. *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: Report of four cases and characterization of the organisms. *J Clin Microbiol.* 1985;21:788-92.

12. Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Fernández-Roblas R. Susceptibility of urinary isolates of *Corynebacterium* group D2 to fifteen antimicrobials and acetohydroxamic acid. *J Antimicrob Chemother.* (1987) 20:349–55. 10.1093/jac/20.3.349

13. Soriano F, Zapardiel J, Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* (1995) 39:208–14. 10.1128/AAC.39.1.208

14. Van de Perre E, Reichman G, De Geyter D, Geers C, Wissing KM, Letavernier E. Encrusted Uropathy: A Comprehensive Overview-To the Bottom of the Crust. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 21;7:609024. doi: 10.3389/fmed.2020.609024. PMID: 33553205; PMCID: PMC7858656.