

ИНКРУСТИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ

Мухтаров Шухрат Турсунович, Акилов Фархад Атауллаевич, Егоров Александр Борисович, Насилов Фуркат Раупович, Джамилев Джалол Джамалович, Дадаханов Нодир Эркинович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

ИНКРУСТИРЛАНГАН ЦИСТИТ

Мухтаров Шухрат Турсунович, Акилов Фархад Атауллаевич, Егоров Александр Борисович, Насилов Фуркат Раупович, Джамилев Джалол Джамалович, Дадаханов Нодир Эркинович
Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ENCRUSTED CYSTITIS

Mukhtarov Shukhrat Tursunovich, Akilov Farhad Ataulaevich, Egorov Alexander Borisovich, Nasirov Furkat Raupovich, Jamilov Jalol Jamalovich, Dadakhanov Nodir Erkinovich
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology,
Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dadakhanov_nodir@mail.ru

Резюме. Инкрустирланган цистит - бу жуда кам учрайдиган ва тўлиқ ўрганилмаган касаллик бўлиб, сурункали яллиғланиш жараёни билан тавсифланади, кўпинча касаллик қайталади, бу сийдик пуфаги шиллиқ қаватининг қобиқланиши, яъни аммоний ва магний фосфати, шунингдек сиртда струвитнинг чўкиши билан номён бўлади, дастлаб қовуқ шиллиқ қаватида, кейинчалик у охир-оқибат шиллиқ остига, баъзан эса сийдик пуфакнинг мушак деворига интим ёпишиб қолади. Касалликнинг кенг тарқалган сабаби сийдикда уреазга шиллаб чиқарувчи бактериялар, асосан *Corynebacterium urealyticum* бўлади. Юқумли-яллиғланиш жараёни натижасида сийдикнинг рН даражаси ошади, бу эса қобиқ ҳосил бўлишига ва унинг уротелийда чўкишига олиб келади. Ушбу касалликни эрта тахислашнинг қийинлиги қопланган циститнинг ёмонлашишига ва асоратларнинг ривожланишига олиб келади. Инкрустирланган циститни даволашда асосий омил - бу қобиқни олиб ташлаш, сийдикни кислоталаш ва антибиотикларни узоқ муддат қўллаш билан рационал терапиянинг комбинацияси ҳисобланади.

Калит сўзлар: инкрустирланган цистит, уреазга ҳосил қилувчи бактерия, *Corynebacterium urealyticum*, инкрустирланган уропатия.

Abstract. Encrusted cystitis is a rather rare and not fully understood disease, characterized by a chronic inflammatory process, often relapsing, which is manifested by encrustation of the bladder mucosa, that is, the deposition of ammonium and magnesium phosphate, as well as struvite on the surface of the bladder mucosa, which eventually becomes intimate adherent to the submucosa and sometimes to the muscular wall of the bladder. A common cause of the disease is urease-producing bacteria in the urine, mainly *Corynebacterium urealyticum*. As a result of the infectious-inflammatory process, the pH of the urine increases, which leads to the formation of encrustation and its deposition on the urothelium. The difficulty of early diagnosis of this disease leads to the worsening of encrusted cystitis and the development of complications. The key factor in the treatment of encrusted cystitis is a combination of rational therapy with removal of encrustation, acidification of urine and long-term use of antibiotics.

Key words: encrusted cystitis, urease-producing bacterium, *Corynebacterium urealyticum*, encrusting uropathy.

Введение. Инкрустирующий цистит хроническое воспалительное заболевание слизистой мочевого пузыря, этиологическим фактором которого является уреазпродуцирующее *Corynebacterium urealyticum* (D2), характеризующееся образованием и накоплением отложений кристаллов фосфата аммония, магния, кальция и струвита, на слизистой оболочке мочевого пузыря. Наличие вышеупомянутых кристаллических соединений приводит к изменениям рН мочи в сторону щелочной среды.

Повышенный рН мочи, вызванный действием кристаллических соединений, способствует поддержанию воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Это взаимодействие между

кристаллами, рН мочи и воспалительным процессом оказывает важное влияние на характер и прогрессирование инкрустирующего цистита.

Впервые это заболевание описал François в 1914 году (1), спустя 10 лет Nager и Magath сообщили о роли бактерий, производящих уреазу в патогенезе заболевания (2). Несмотря на то, что количество регистрируемых случаев увеличивается в последние десятилетия, можно предположить, что данное состояние все еще остается недостаточно диагностированным. Поздняя диагностика может иметь неблагоприятные последствия, поскольку прогноз улучшается, если начать лечение на ранней стадии заболевания.

Факторы риска:

• Предрасполагающими факторами развития инкрустирующего цистита мочевого пузыря является:

- Катетеризация мочевого пузыря
- Эндоскопические и открытые операции на мочевом пузыре
- Сахарный диабет
- Иммунодефицитные состояния
- Воспалительные заболевания мочевого пузыря, которые проявляются хроническим воспалительным процессом
- Туберкулез мочевых путей
- Образования мочевого пузыря
- Лучевой цистит
- Обструктивные уропатии
- Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря

Наличие вышеупомянутых факторов имеет важное значение в развитии, течении и в рецидивировании инкрустирующего цистита.

Эпидемиология. Несмотря на то, что данное заболевание продолжает быть редким, количество случаев ИЦ увеличивается за последнее время, что, возможно, обусловлено ростом количества вмешательств в мочевых путях, увеличением числа почечных трансплантаций (9, 11), расширением применения иммуносупрессивной терапии, а также с появлением возможностей высеивания *Corynebacterium urealyticum* (CU) в моче. Исследование Sánchez-Martín и соавторов (5) описывает увеличение числа положительных культур мочи на CU в 3 раза в период с 2009 по 2014 год.

Этиопатогенез. *Corynebacterium urealyticum* является грамположительной, анаэробной, кислотоустойчивой, обладающий уреазной активностью, расщепляющей мочевины бактерией. В 1985 году впервые было описано, что *Corynebacterium urealyticum* является причиной инкрустирующего цистита (6). Уреазной активностью в той или иной степени обладают также такие бактерии как *Ureaplasma urealyticum*, некоторые виды *Streptococcus* (*haemolyticus* и *viridans*) и *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium glucuronolyticum* и *Arcanobacterium ruogenes* (7, 12–14), вызывающие инкрустированные уропатии.

CU является комменсальным микроорганизмом кожи, который обнаруживается у 25% госпитализированных и 37% стационарах пациентов, преимущественно в паховой области (15). При этом женщины подвержены данной инфекции чаще (43%), чем мужчины (18%). В норме степень колонизации кожи составляет 0–12% (16–18), следовательно, колонизация CU и последующее распространение инфекции в основном про-

исходят в стационаре, посредством распространения бактерий между пациентами через прямой контакт или воздушно-капельным путем (19). Описаны случаи нозокомиального всплеска CU у 15 пациентов (20).

В рамках двух крупных исследований было отмечено, что 78–100% случаев бактериурии CU были госпитальными (3, 4), при этом промежуток времени между госпитализацией и бактериурией варьировался от 4 дней до 6 месяцев, в среднем 27 дней (3). Предполагается, что применение антибиотиков широкого спектра действия способствует возможной колонизации кожи CU, а затем и проникновению их в мочевые пути после манипуляции и вмешательств.

Бактерия CU обладает особой тропностью и адгезивностью к уротелию с образованием биопленки (3, 21, 24, 25), на уретральных катетерах и нефростомических дренажах (22, 23). У 71% пациентов, у которых в моче выявлен CU, на коже паховой области обнаружен тот же самый штамм бактерий что и в моче (16), с идентичными профилями антибиотикорезистентности в изолятах кожи и мочи (16, 26).

Частота обнаружения бактериурии при инкрустированном цистите (ИЦ) зависит от исследуемой группы пациентов и использованных специальных культуральных сред. В группах, исследованных с использованием неселективных сред, была зафиксирована частота в диапазоне 0,04–0,20%, в то время как применение селективных сред повышает этот показатель до 1,17% (28, 29). В некоторых группах пациентов эти показатели даже выше: у госпитализированных пациентов, использующих неселективные среды, частота составляет 1,32%, в то время как с использованием селективных сред она достигает 4,64% (30).

Следует отметить, что несмотря на незначительное наличие колонизации кожи у мужчин (15), выявления положительных культур мочи при инкрустированном цистите выше и составляет 55–76% (3–5, 16). Это, вероятно, связано с более высокой частотой манипуляций на мочевых путях у мужчин. Средний возраст пациентов с инкрустированным циститом и бактериурией составляет 58–68 лет (3–5, 16), а факторы риска включают продолжительную госпитализацию (73–75% случаев), предшествующие урологические заболевания (50–64%), манипуляции на мочевых путях (55–83%, включая катетеризацию мочевого пузыря в 55–77% случаев), предшествующую инфекцию мочевых путей (42–64%), иммуносупрессивный статус (27–41%), продолжительные хронические заболевания (48–52%) и применение антибиотиков в течение предыдущих 3 месяцев (73–93%) (3, 4, 16, 21).

Описаны случаи спонтанной эрадикации CU из мочи у 35–41% пациентов (3, 16). Исследо-

вание также указывает на разрешение инфекции после замены дренажа у 15% пациентов (4). Тем не менее, у 52-76% пациентов с положительным посевом мочи наблюдается развитие симптоматических инфекций мочевыводящих путей, включая острый и хронический цистит, хронический простатит и пиелонефрит (3, 4, 16, 31). Отдельно описан случай инфицирования кисты почки (32).

Несмотря на то, что главным образом бактерия вызывает инфекции мочевыводящих путей, зарегистрированы случаи, когда инкрустированный цистит был связан с редкими инфекциями кожи и мягких тканей (31, 33–35), остеомиелитом и инфекциями, ассоциированными с ортопедическими имплантатами (35, 36), бактериемией (34, 37–43), пневмонией (44), перикардитом (45), эндокардитом (46), медиастинитом (41) и перитонитом (40). Эти случаи, как правило, относятся к пациентам с сопутствующими урологическими заболеваниями или факторами риска.

У 4–16% пациентов, у которых наблюдается бактериурия СУ, развивается инкрустирующая уропатия (3–5, 16, 27). Это явление в основном характерно для пациентов, у которых имеются факторы риска (29). Эти факторы создают идеальные условия для образования на слизистой мочевого пузыря инкрустаций струвитами. Промежуток времени между развитием ИЦ и вмешательствами (манипуляциями) в мочевых путях может варьировать от нескольких дней до 3 лет (18). В большинстве исследований инкрустированной уропатии наблюдается преобладание мужчин (66–75%) (4, 9), средний возраст пациентов составляет 50–71 лет (4, 9).

Роль СУ и других бактерий, производящих уреазу в образовании струвитов, была подтверждена как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro* (47). Это также относится к *Ureaplasma urealyticum* (48, 49) и *Proteus vulgaris* (47). Основным механизмом формирования струвитов обусловлен активностью уреазы (50), создающей щелочную среду в моче, необходимую для образования струвитов (51). Elliot и соавторы (52) отметили, что для развития заболевания необходимое минимальное значения pH мочи должно составлять 7,1, хотя у некоторых пациентов с инкрустирующей уропатией (5) и струвитной уролитиазой (53) были отмечены более низкие значения pH.

В результате уреазной активности бактерии СУ повышается концентрация pH мочи и уровень аммония, и снижается концентрация мочевины, сопровождающиеся образованием струвитных кристаллов в экспериментальных моделях (47). Также, повышенные уровни аммония могут вызывать цитотоксическое повреждение защитного слоя гликозаминогликанов слизистой оболочки, обуславливая сильную бактериальную адгезивность, воспалительные реакции и оседание кри-

сталлов (54). Отличительной чертой струвита, в отличие от карбонатного апатита, который может образовываться в результате других литогенных процессов, является его патогенное образование при инфекции уреазопродуцирующими бактериями. Также уреазная активность исследована на уровне генома бактерий (55–57).

Исследование, проведенное Dorella Del Prete и соавторами (58, 59), выявило увеличение активности остеонидных белков после заражения СУ. Авторы предложили гипотезу о возможности дифференциации клеток мочевого пузыря в сторону остеогенного развития, стимулируя синтез типичных белков, характерных для костного остеоида. Результаты биопсии участков кальцификации стенки мочевого пузыря перед началом лечения инкрустированного цистита (ИЦ) показали наличие остеокальцина, остеоонектина и остеоопонтина. После лечения ИЦ результаты биопсии показали отсутствие остеогенов. Авторы предполагают, что, аналогично процессу кальцификации сосудов, высокие уровни кальция и фосфата, в сочетании с цитокинами и факторами роста, вырабатываемыми активированными воспалительными клетками, способствуют изменению дифференцировки клеток в сторону остеогенного происхождения. Отрицательные результаты биопсии мочевого пузыря после лечения указывают на то, что СУ активирует механизмы патогенеза, способствующие образованию инкрустаций в стенке мочевого пузыря (8).

Клиническая симптоматика. Инкрустация слизистой оболочки мочевого пузыря может привести к формированию фиброзных изменений, сопровождающихся нарушением функции и уменьшением объема мочевого пузыря. В литературе описаны случаи поражения предстательной железы инкрустированными инородными телами, такими как катетеры, стенты и сетки (5, 10). Инкрустирующий цистит может развиваться в инкрустирующий уретрит, который в свою очередь может привести к стриктурам уретры и меатастенозу (60). При инкрустации стенок мочевого пузыря могут отмечаться вовлечение устьев мочеточников с одной или с двух сторон с образованием уретрогидронефроза, самих мочеточников и лоханки, результатом чего могут стать отек или уролетиаз.

В большинстве случаев клиника инкрустирующего цистита имеет неспецифические симптомы. Болевой синдром может быть слабовыраженным или острым, также отмечается дизурия, дискомфорт при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, странгурия, нектурия, urgentный позыв, болезненность в надлобковой области (4, 9, 29). У 25–50% пациентов с инкрустированным циститом отмечается лихорадка (4, 9). Гематурия является распространенным симптомом и отмеча-

ется у 75–100% пациентов с инкрустированным циститом (4, 9, 29). Также отмечается выделение слизи, гноя, крови, сгустков крови и мелких камней при мочеиспускании, что может привести к острой задержке мочи. Кроме того, характерен выраженный аммиачный запах мочи (29).

Гематурия и пиурия наблюдаются у всех обследованных пациентов (4, 9, 29, 62). У всех пациентов наблюдалось повышение рН мочи. В двух исследованиях был выявлен рН мочи $\text{pH} \geq 7,13$, в то время как в двух других исследованиях у 89–100% пациентов зафиксировано рН мочи $\text{pH} > 8$ (4, 5).

Хотя щелочная среда мочи свидетельствует о наличии бактерий, выделяющих уреазу, однако не обладает специфичностью для диагностики инкрустирующего цистита, так как рН мочи выше 7 может быть выявлен у 62–69% пациентов с СУ бактериурией, не имеющими инкрустирующей уропатией (3, 4, 27).

Диагностика. Диагноз «инкрустирующий цистит» ставится, опираясь на клинические проявления, анамнез, анализ факторов риска, на результаты анализа мочи, опираясь на рентгенологические и эндоурологические данные, а также при обнаружении уреазопродуцирующих бактерий в образцах мочи, слизистой мочевого пузыря, инкрустациях или камнях. Это также может быть обосновано обнаружением кристаллов струвита с использованием кристаллурийного исследования, либо обнаружением струвита в составе инкрустаций или камней. Кроме того, при дифференциальной диагностике инкрустаций или кальцификаций мочевыводящих путей необходимо провести цистоскопию и гистопатологические исследования с целью исключения других возможных состояний (63–71).

Дифференциальная диагностика. В связи с тем, что ИЦ имеет неспецифическую симптоматику приходится проводить дифференциальный диагноз следующими заболеваниями:

- Камни мочевого пузыря
- Шистосомоз
- Туберкулез
- Амилоидоз
- Обызвествленная опухоль мочевого пузыря
- Метастатическая или инвазивная злокачественная опухоль
- Гемангиома
- Гематома
- Предшествующая лучевая или фотодинамическая терапия
- Предшествующее лечение циклофосфамидом
- Предварительные инстилляции митомицина С или БЦЖ
- Тяжелый инфекционный цистит

- Малакоплакия/лейкоплакия мочевого пузыря
- Синдром Стивенса-Джонсона
- Обызвествление резецированной поверхности ПЖ
- Камни в кисте урахуса
- Обызвествленная эхинококковая киста
- Обызвествленный дивертикул
- Эхинококковая инфекция
- Инкрустированное инородного тела, в том числе инкрустация внутриматочной контрацептивной спирали, въевшейся в мочевой пузырь, сетка, инкрустированная камнями

Визуализация. Рентгенография брюшной полости может выявить кальцификации мочевыводящих путей, в основном в мочевом пузыре, однако тонкие инкрустации на рентгеновских снимках (72) часто не удается обнаружить. Аналогично рентгенографии брюшной полости, ультразвуковое исследование также имеет ограниченную чувствительность для выявления инкрустированной уропатии. Компьютерная томография (КТ) без контрастирования обладает высокой чувствительностью и специфичностью, являясь золотым стандартом визуализации для выявления инкрустированной уропатии (72).

Цистоскопическая картина. При проведении уретроцистоскопического исследования обычно обнаруживается хрупкая, воспаленная или кровоточащая слизистая оболочка мочевого пузыря с язвами, покрытыми легкими корками желтовато-коричневого цвета. Часто инкрустирующий цистит сопровождается отеком слизистой мочевого пузыря, что затрудняет выявление устьев мочеточников. Инкрустации могут иметь форму «корки», различаться по размеру и степени прикрепления к уротелию, которые варьируют от мелких поверхностных фрагментов до крупных кальцифицированных инкрустаций, глубоко врастающих в слизистую слой, а иногда и в мышечный слой.

Микробиология бактерий. Идентификация микроорганизмов, вызывающих инфекцию ИЦ, представляет определенные сложности, так как это медленно растущая бактерия, требующая продолжительной инкубации в течение 48–72 часов в среде с 5% содержанием CO_2 на кровяном агаре или цистеин-лактозо-дефицитном агаре, а также с использованием селективных обогащенных сред. Стандартные микробиологические культуры мочи обычно проверяют на наличие патогенов в течение 24 часов. Исходя из этого, отрицательные результаты стандартных культур мочи в случае подозрения на инкрустирующий цистит, особенно при наличии кристаллов струвита или щелочную реакции мочи, рекомендуется использовать специальные питательные среды, а

также увеличить период инкубации для достоверного выявления медленно растущих бактерий.

Использование специальных селективных сред, обогащенных антибиотиками, которые подавляют рост нормальной микрофлоры мочи, существенно повышает частоту обнаружения СУ в моче в сравнении с неселективными средами. Этот подход может увеличить выявление СУ в 4–31 раз, как указано в исследованиях (27, 28, 30). Такие селективные среды состоят из антибиотиков, таких как фосфомицин, азтреонам, полимиксин В и амфотерицин В (27, 30), либо тикарциллин, фосфомицин, цефотаксим и 5-фторцитозин (16, 28), либо колистин и азтреонам. Тем не менее, существуют редкие случаи, когда бактериурия вызванная СУ может быть обнаружена и в обычных средах, если штамма чувствительны к бета-лактамам антибиотикам (16, 28).

В настоящее время существуют молекулярные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим амплификацией и секвенированием гена 16S рРНК (78, 79), которые доступны для обнаружения и идентификации бактерий, включая СУ (80, 81).

Обнаружение кристаллов струвита является патогномоничным признаком наличия бактерий, способных продуцировать уреазу, однако это не является уникальным индикатором инкрустированной уропатии. Это объясняется тем, что у 27–70% пациентов с СУ без инкрустированной уропатии также могут быть обнаружены кристаллы струвита (3, 4, 16, 27). Кроме того, некоторые случаи могут сопровождаться образованием кристаллов карбонатного апатита (16), однако, в отличие от кристаллов струвита, их наличие не может служить определенным показателем присутствия уреазопродуцирующих бактерий.

Анализ инкрустаций, проводимый с использованием химических, кристаллографических и инфракрасных спектрофотометрических методов, выявляет преимущественное содержание струвита (30–85%) и карбонатного апатита (10–35%), а также другими соединениями, такими как ураты аммония, оксалаты кальция, белки, аморфный фосфат кальция или мочевиная кислота (16, 73, 74, 77, 82, 83).

Лечение. Основными принципами лечения инкрустирующего цистита являются удаление инкрустированной корки со слизистой мочевого пузыря трансуретральной резекцией, подкисление мочи и продолжительная антибактериальная терапия для эрадикации бактерий, которые необходимо применять в совокупности.

СУ является крайне устойчивой к антибиотикам бактерией, в следствии формирования биопленки (24) в инкрустациях препятствует полной эрадикации бактерий. При выявлении СУ целесообразно использование антибиотиков из группы

гликопептидов, таких как ванкомицин и тейкопланин (17, 84–86), которые обладают одинаковой чувствительностью к бактериям и не зависят от рН мочи (87). Также стоит отметить, что СУ чувствителен к линезолиду (86, 88). Согласно некоторым наблюдениям, отмечается переменная активность к хинолонам, с более новыми препаратами показывают меньше резистентных штаммов, хотя некоторое увеличение устойчивости наблюдается даже при использовании новых препаратов (26, 85, 89, 90). Также следует отметить переменную активность тетрациклинов (26, 84, 85), рифампина (26, 43, 84) и приемлемый уровень активности фузидовой кислоты (43, 84, 91). Давно известным фактом является, что СУ проявляет высокую устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, линкозамидам, аминогликозидам, макролидам, кетолидам, сульфонидами, нитрофурантоину, фосфомицину, хлорамфениколу и триметоприм-сульфаметоксазолу (24, 40, 84–86, 92).

Чтобы добиться положительного результата лечения и полной эрадикации инфекции необходимо полное удаление инкрустаций трансуретральной резекцией. В связи с тем, что инкрустирующий цистит имеет тенденцию к рецидивированию часто требуются повторные трансуретральные вмешательства (76). При невозможности полного удаления инкрустаций может быть рассмотрен консервативный подход, который включает подкисление мочи в сочетании с продолжительной антибиотикотерапией (61).

Кислотность мочи играет важную роль при лечении инкрустирующего цистита. Подкисление мочи помогает эффективно удалять остаточные отложения и предотвращать дальнейшее образование осадков, что предупреждает образование струвитов и карбонатных апатитов. Если рН мочи снижается до значения ниже 5,5, то растворимость струвита значительно возрастает (93). Регулирование кислотности мочи возможно с использованием пероральных препаратов или местных растворов. В целях перорального подкисления мочи было разработано несколько формул (48, 94–103), но наиболее эффективным и широко используемым в клинической практике является ацетогидроксамовая кислота. Это соединение, имеющее молекулярную массу, аналогичную мочеvine, действует как необратимый ингибитор уреазы, что приводит к повышению концентрации мочевины, уменьшению аммиака и рН мочи, тем самым предотвращая образование кристаллов струвита (104). Кроме того, у ацетогидроксамовой кислоты есть небольшая бактериостатическая активность (87, 104).

Стоит отметить, что при приеме ацетогидроксамовой кислоты у 45–78% пациентов часто возникали нежелательные реакции, которые в 10–

22% случаев требовали прекращения терапии (105–107). Среди наиболее частых побочных эффектов можно выделить тошноту, психоневрологические симптомы (тремор, головная боль), а также мышечные и кожные симптомы, включая миалгию, отек ног, сыпь и выпадение волос, которые обычно проходят при уменьшении дозы. Были также описаны случаи тромбоза и гемолитической анемии, которые проходят при прекращении приема ацетогидроксамовой кислоты. Эти явления чаще наблюдались при приеме суточной дозы ≥ 1500 мг и у пациентов с почечной недостаточностью (105, 107, 108). В связи с этим рекомендуется ограничивать дозу ацетогидроксамовой кислоты до 15 мг/кг и не превышать 1000 мг в день. Использование ацетогидроксамовой кислоты не рекомендуется при тяжелой почечной недостаточности (когда уровень креатинина в сыворотке превышает 3 мг/дл), а при легкой и умеренной почечной недостаточности рекомендуется уменьшение дозы. Важно осуществлять тщательное наблюдение за всеми пациентами. Следует отметить, что ацетогидроксамовая кислота оказывает тератогенное действие на животных (109, 110), поэтому женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции. Как альтернативу, хотя менее эффективную, можно рассмотреть применение пропионгидроксамовой кислоты (111, 112), хлорида аммония (6, 113), витамина С (11), клюквенного сока (75) и гидроксимочевина (114) в качестве пероральных средств для поддержания кислой среды мочи. Кроме того, недавно было установлено, что L-метионин может быть эффективным вариантом для длительного перорального поддержания кислотности мочи при инкрустированной уропатии (115). Применение L-метионина в дозе 500 мг каждые 12 ч в качестве перорального подкисляющего средства на длительный период (до 12 мес.) может снижать вероятность рецидива инкрустирующего цистита (116)

При образовании инкрустаций в виде тонкого слоя достаточно пероральное подкисление мочи. Однако, при обширных поражениях слизистой мочевого пузыря необходимо применение дополнительно местного подкисления. Было применено множество растворов, иногда в сочетании с местными антибиотиками. Наиболее часто используемыми растворами являются раствор Suby-G и раствор Томаса С24. Эти растворы, помимо своей способности подкислять (приблизительный рН около 4), обладают бактерицидными свойствами и способствуют образованию комплекса цитрата кальция, предотвращая образование кристаллов струвита и карбонатного апатита. (61)

Обычно местное подкисление хорошо переносится, хотя могут возникнуть боль, умеренный метаболический ацидоз, грибковая инфекция

мочевых путей, субфебрильная лихорадка и отек таза. Кроме того, следует учитывать риск гипермагниемии при использовании Suby-G. Недавно также было описано использование внутривезикулярного введения диметилсульфоксида в лечении инкрустированного цистита в дополнение к трансуретральному удалению отложений (117).

Продолжительность терапии зависит от тяжести инкрустации и развития состояния. В основном требуется от нескольких недель до нескольких месяцев лечения. Эффективности лечения определяется повторной КТ, посев мочи, определение рН мочи и исследование кристаллурии. Лечение антибиотиками и подкисление мочи следует продолжать до полного разрешения инкрустаций, исчезновения кристаллов струвита, нормализации рН мочи и стерилизации мочи (76).

Исход ИЦ. В связи с трудностью диагностики ИЦ, лечение зачастую начинается поздно, что может привести в obstructивной уропатии, которая требует отведения мочи на неопределенный срок (9, 73, 118, 119), а также цистэктомии (120) потере трансплантата почки (9), почечной недостаточности (120, 121) или сепсису из-за СИ или других суперинфицирующих бактерий (122, 123). При своевременной и правильной диагностике, а также назначении адекватного лечения, возможно достижение полного выздоровления при ИЦ (6, 9). Исследование Sánchez-Martin и соавторов (5) документирует клиническое и рентгенологическое улучшение у 56% и 72% пациентов с инкрустированной уропатией при применении комплексного лечения, включающего хирургическое удаление инкрустаций.

При консервативном лечении также возможно полное излечение больного (11, 73). Исследование Мерия и коллег (61) описывает случаи полного излечения от ИЦ у двух взрослых пациентов и почти полное выздоровление у двух других пациентов.

Тем не менее, как показано в некоторых исследованиях, даже в случае правильного подбора лечения иногда требуется хирургическое вмешательство, например, (частичная) цистэктомия, простатэктомия, нефрэктомия или удаление трансплантата, (5, 11, 61). Прямая смертность из-за инкрустированной уропатии, несмотря на адекватное лечение, встречается редко, однако были описаны случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (124) и смертности, вызванной осложнениями после операций (73).

Заключение. Заболеваемость инкрустирующим циститом, хотя и остается редким явлением, все же за последние годы встречается довольно часто. Однако вероятно, что это заболевание не всегда диагностируется из-за его неспецифичной клинической картины, относительно недостаточной осведомленности врачей, работаю-

щих с такими пациентами, и сложности в микробиологическом обнаружении и идентификации основного возбудителя, *Corynebacterium urealyticum*. Наличие инкрустирующего цистита следует подозревать у пациентов с сопутствующими факторами риска, у которых наблюдается пиурия, при отрицательных результатах обычных мочевых посевов, особенно если моча имеет щелочную реакцию и обнаруживаются кристаллы струвита. В таких случаях рекомендуется использовать специализированные питательные среды и/или продлить период инкубации мочи. Компьютерная томография (КТ) считается золотым стандартом визуализации.

Прогноз заболевания зависит от своевременной диагностики и правильного рационального лечения, включающего хирургическое удаление инкрустаций, совместно с подкислением мочи и длительной антибиотикотерапией.

Литература:

1. François J. La cystite incrustée. *J Urol Méd Chir.* (1914) 5:35–52.
2. Hager ВН, Magath ТВ. The etiology of incrustated cystitis with alkaline urine. *J Am Med Assoc.* (1925) 85:1352–5. 10.1001/jama.1925.02670180008002
3. Soriano F, Aguado JM, Ponte C, Fernández-Roblas R, Rodríguez-Tudela JL. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review. *Rev Infect Dis.* (1990) 12:1019–34. 10.1093/clinids/12.6.1019
4. Nebreda-Mayoral T, Muñoz-Bellido JL, Garcia-Rodríguez JA. Incidence and characteristics of urinary tract infections caused by *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1994) 13:600–4. 10.1007/BF01971313
5. 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
6. 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. 10.1128/JCM.21.5.788-792.1985
7. Curry CR, Saluja K, Das S, Thakral B, Dangle P, Keeler TC, et al.. Encrusted cystitis secondary to *Corynebacterium glucuronolyticum* in a 57-year-old man without predisposing factors. *Lab Med.* (2015) 46:136–9. 10.1309/LMXQP557EINXBXIF
8. Гаджиев Н.К., Маликиев И.Е., Обидняков В.М., Горелов Д.С., Шкарупа Д.Д., Гаджиева З.К., Мартов А.Г., Петров С.Б. Проблемы клинической диагностики и лечения инкрустирующего цистита, Журнал «Урология», Москва 2022, 142-146 с. ISSN: 1728-2985eISSN: 2414-9020
9. Aguado JM, Morales JM, Salto E, Lumbreras C, Lizasoain M, Diaz-Gonzalez R, et al.. Encrusted pyelitis and cystitis by *Corynebacterium urealyticum* (CDC group D2): a new and threatening complication following renal transplant. *Transplantation.* (1993) 56:617–22. 10.1097/00007890-199309000-00023
10. Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol.* (1996) 156:881–4. 10.1016/S0022-5347(01)65647-7
11. Benoit G, Eschwege P, Paradis V, Droupy S, Nordmann P, Charpentier B. Successful treatment of encrusted pyelitis in a renal transplant with local acidification and surgical ileocoliceal anastomosis. *J Urol.* (1999) 162:1369–70. 10.1016/S0022-5347(05)68292-4
12. Coyle MB, Lipsky BA. *Coryneform* bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev.* (1990) 3:227–46. 10.1128/CMR.3.3.227
13. Jameson RM. The treatment of phosphatic encrusted cystitis (alkaline cystitis) with nalidixic acid. *Br J Urol.* (1966) 38:89–92. 10.1111/j.1464-410X.1966.tb09682.x
14. Semaan A, Tayeh GA, Chebel JA, Hallit R, Matta M, Hajj P. *Arcanobacterium pyogenes* and encrusted pyelitis. *Future Sci OA.* (2019) 6:FSO430. 10.2144/fsoa-2019-0021
15. Soriano F, Rodríguez-Tudela JL, Fernández-Roblas R, Fernández-Roblas R, Aguado JM, Santamaría M. Skin colonization by *Corynebacterium* groups D2 and JK in hospitalized patients. *J Clin Microbiol.* (1988) 26:1878–80. 10.1128/JCM.26.9.1878-1880.1988
16. De Briel D, Langs JC, Rougeron G, Chabot P, Le Faou A. Multiresistant *corynebacteria* in bacteriuria: a comparative study of the role of *Corynebacterium* group D2 and *Corynebacterium jeikeium*. *J Hosp Infect.* (1991) 17:35–43. 10.1016/0195-6701(91)90075-J
17. 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
18. Meria P, Desgrappes A, Arfi C, Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol.* (1998) 160:3–9. 10.1097/00005392-199807000-00003
19. Nieto E, Zapardiel J, Soriano F. Environmental contamination by *Corynebacterium urealyticum* in a teaching hospital. *J Hosp Infect.* (1996) 32:78–9. 10.1016/S0195-6701(96)90172-3

20. Fosse T, Carles D, Laffont C, Lefebvre JC, Bocquet JP. Urinary *Corynebacterium* group D2 infections. A hospital epidemic and antibiotic sensitivity. *Pathol Biol.* (1988) 36:742–5.
21. Marty N, Agueda L, Lapchine L, Clave D, Henry-Ferry S, Chabanon G. Adherence and hemagglutination of *Corynebacterium* group D2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1991) 10:20–4. 10.1007/BF01967092
22. Soriano F, Ponte C, Galiano MJ. Adherence of *Corynebacterium urealyticum* (CDC group D2) and *Corynebacterium jeikeium* to intravascular and urinary catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1993) 12:453–6. 10.1007/BF01967441
23. Chung CS, Liao CH, Cheng SL, Lin TH, Hsueh PR. Percutaneous nephrostomy tube-associated bacteremia caused by *Corynebacterium urealyticum*. *J Microbiol Immunol Infect.* (2008) 41:525–7.
24. 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
25. Nickel JC, Reid G, Bruce AW, Costerton JW. Ultrastructural microbiology of infected urinary stone. *Urology.* (1986) 28:512–5. 10.1016/0090-4295(86)90155-X
26. Garcia-Bravo M, Aguado JM, Morales JM, Noriega AR. Influence of external factors in resistance of *Corynebacterium urealyticum* to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* (1996) 40:497–9. 10.1128/AAC.40.2.497
27. López-Medrano F, García-Bravo M, Morales JM, Andrés A, San Juan R, Lizasoain M, et al. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction—results of a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* (2008) 46:825–30. 10.1086/528713
28. Walkden D, Klugman KP, Vally S, Naidoo P. Urinary tract infection with *Corynebacterium urealyticum* in South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1993) 12:18–24. 10.1007/BF01997051
29. Aguado JM, Ponte C, Soriano F. Bacteriuria with a multiply resistant species of *Corynebacterium* (*Corynebacterium* group D2): an unnoticed cause of urinary tract infection. *J Infect Dis.* (1987) 156:144–50. 10.1093/infdis/156.1.144
30. Zapardiel J, Nieto E, Soriano F. Evaluation of a new selective medium for the isolation of *Corynebacterium urealyticum*. *J Med Microbiol.* (1998) 47:79–83. 10.1099/00222615-47-1-79
31. Lagrou K, Verhaegen J, Janssens M, Wauters G, Verbist L. Prospective study of catalase-positive coryneform organisms in clinical specimens: identification, clinical relevance, and antibiotic susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (1998) 30:7–15. 10.1016/S0732-8893(97)00193-4
32. Ohl CA, Tribble DR. *Corynebacterium* group D2 infection of a complex renal cyst in a debilitated patient. *Clin Infect Dis.* (1992) 14:1160–1. 10.1093/clinids/14.5.1160
33. Saavedra J, Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Vega MD, Pascual L, Prados D. A necrotic soft-tissue lesion due to *Corynebacterium urealyticum* in a neutropenic child. *Clin Infect Dis.* (1996) 22:851–2. 10.1093/clinids/22.5.851
34. Soriano F, Ponte C, Ruiz P, Zapardiel J. Non-urinary tract infections caused by multiply antibiotic-resistant *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Infect Dis.* (1993) 17:890–1. 10.1093/clinids/17.5.890
35. Rizvi M, Khan F, Raza A, Shukla I, Bin Sabir A. Emergence of coryneforms in osteomyelitis and orthopaedic surgical site infections. *Australas Med J.* (2011) 4:412–7. 10.4066/AMJ.2011.671
36. Chomarar M, Breton P, Dubost J. Osteomyelitis due to *Corynebacterium* group D2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1991) 10:43. 10.1007/BF01967098
37. Fernández-Natal I, Guerra J, Alcoba M, Soriano F. Bacteremia caused by multiply resistant *Corynebacterium urealyticum*: six case reports and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2001) 20:514–7. 10.1007/PL00011297
38. Wood CA, Pepe R. Bacteremia in a patient with non-urinary-tract infection due to *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Infect Dis.* (1994) 19:367–8. 10.1093/clinids/19.2.367
39. Marshall RJ, Routh KR, MacGowan AP. *Corynebacterium* CDC group D2 bacteraemia. *J Clin Pathol.* (1987) 40:813–4. 10.1136/jcp.40.7.813-c
40. Van Bosterhaut B, Claeys G, Gigi J, Wauters G. Isolation of *Corynebacterium* group D2 from clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol.* (1987) 6:418–9. 10.1007/BF02013099
41. Williams DY, Selepak ST, Gill VJ. Identification of clinical isolates of nondiphtherial *Corynebacterium* species and their antibiotic susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (1993) 17:23–8. 10.1016/0732-8893(93)90065-F
42. Famularo G, Minisola G, Nicotra GC, Parisi G, De Simone C. A case report and literature review of *Corynebacterium urealyticum* infection acquired in the hospital. *Intern Emerg Med.* (2008) 3:293–5. 10.1007/s11739-008-0120-8
43. Riegel P, Ruimy R, Christen R, Monteil H. Species identities and antimicrobial susceptibilities of corynebacteria isolated from various clinical sources. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (1996) 15:657–62. 10.1007/BF01691153
44. Jacobs NF, Jr, Perlino CA. “Diphtheroid” pneumonia. *South Med J.* (1979) 72:475–6. 10.1097/00007611-197904000-00026

45. Ojeda-Vargas M, Gonzalez-Fernandez MA, Romero D, Cedrés A, Monzón-Moreno C. Pericarditis caused by *Corynebacterium urealyticum*. *Clin Microbiol Infect.* (2000) 6:560–1. 10.1046/j.1469-0691.2000.00081.x
46. Ena J, Berenguer J, Peláez T, Bouza E. Endocarditis caused by *Corynebacterium* group D2. *J Infect.* (1991) 22:95–6. 10.1016/0163-4453(91)91150-V
47. Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Castilla C, Fernández Roblas R. In vitro and in vivo study of stone formation by *Corynebacterium* group D2 (*Corynebacterium urealyticum*). *J Clin Microbiol.* (1986) 23:691–4. 10.1128/JCM.23.4.691-694.1986
48. Takebe S, Numata A, Kobashi K. Stone formation by *Ureaplasma urealyticum* in human urine and its prevention by urease inhibitors. *J Clin Microbiol.* (1984) 20:869–73. 10.1128/JCM.20.5.869-873.1984
49. Lamm DL, Johnson SA, Friedlander AM, Gittes RF. Medical therapy of experimental infection stones. *Urology.* (1977) 10:418–21. 10.1016/0090-4295(77)90125-X
50. Griffith DP, Musher DM, Itin C. Urease. The primary cause of infection-induced urinary stones. *Invest Urol.* (1976) 13:346–50. 10.1007/978-1-4613-4295-3_69
51. Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase d'infection. In: Leclerc E, Brottier B. editors. *Lithiase Urinaire*. 2nd ed Paris: Lavoisier; (2012). Chapter 11, p. 510–3.
52. Elliot JS, Sharp RF, Lewis L. The solubility of struvite in urine. *J Urol.* (1959) 81:366–8. 10.1016/S0022-5347(17)66025-7
53. Flannigan RK, Battison A, De S, Humphreys MR, Bader M, Lellig E, et al.. Evaluating factors that dictate struvite stone composition: a multi-institutional clinical experience from the EDGE Research Consortium. *Can Urol Assoc J.* (2018) 12:131–6. 10.5489/cuaj.4804
54. 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
55. Tauch A, Trost E, Tilker A, Ludewig U, Schneiker S, Goesmann A, et al.. The lifestyle of *Corynebacterium urealyticum* derived from its complete genome sequence established by pyrosequencing. *J Biotechnol.* (2008) 136:11–21. 10.1016/j.jbiotec.2008.02.009
56. Guimarães LC, Soares SC, Albersmeier A, Blom J, Jaenicke S, Azevedo V, et al.. Complete Genome Sequence of *Corynebacterium urealyticum* Strain DSM 7111, Isolated from a 9-Year-Old Patient with Alkaline-Encrusted Cystitis. *Genome Announc.* (2013) 1:e00264–13. 10.1128/genomeA.00264-13
57. Guimarães L, Soares S, Trost E, Blom J, Ramos R, Silva A, et al.. Genome informatics and vaccine targets in *Corynebacterium urealyticum* using two whole genomes, comparative genomics, and reverse vaccinology. *BMC Genomics.* (2015) 16(Suppl. 5):S7. 10.1186/1471-2164-16-S5-S7
58. Del Prete D, Polverino B, Ceol M, Vianello D, Mezzabotta F, Tiralongo E, et al.. Encrusted cystitis by *Corynebacterium urealyticum*: a case report with novel insights into bladder lesions. *Nephrol Dial Transplant.* (2008) 23:2685–7. 10.1093/ndt/gfn243
59. Yasui T, Fujita K, Asai K, Kohri K. Osteopontin regulates adhesion of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells. *Int J Urol.* (2002) 9:100–8. 10.1046/j.1442-2042.2002.00429.x
60. Park JM, Faerber GJ. *Corynebacterium* induced urethral incrustation. *J Urol.* (1994) 151:1636–7. 10.1016/S0022-5347(17)35325-9
61. 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
62. Giannakopoulos S, Alivizatos G, Deliveliotis C, Skolarikos A, Kastriotis J, Sofras F. Encrusted cystitis and pyelitis. *Eur Urol.* (2001) 39:446–8. 10.1159/000052483
63. Gross BH. Bladder and ureteral calcifications. *Semin Roentgenol.* (1979) 14:261–2. 10.1016/0037-198X(79)90022-1
64. Pollack HM, Banner MP, Martinez LO, et al.. Diagnostic considerations in urinary bladder wall calcification. *AJR Am J Roentgenol.* (1981) 136:791–2. 10.2214/ajr.136.4.791
65. Mustafa M. Erosion of an intrauterine contraceptive device through the bladder wall causing calculus: management and review of the literature. *Urol Int.* (2009) 82:370–1. 10.1159/000209376
66. Lenherr SM, Crosby EC, Cameron AP. Cystoscopic findings: a video tutorial. *Int Urogynecol J.* (2015) 26:921–3. 10.1007/s00192-014-2614-4
67. Drago PC, Badalament RA, Lucas J, Drago JR. Bladder wall calcification after intravesical mitomycin C treatment of superficial bladder cancer. *J Urol.* (1989) 142:1071–2. 10.1016/S0022-5347(17)38992-9
68. Walther MM, Eanes ED, Delaney TF, Travis WD. Bladder calcifications after photodynamic therapy: analysis of a rare complication. *Urology.* (1996) 47:831–5. 10.1016/S0090-4295(96)00047-7
69. Irwin GA, Craig R, Novotny P. CT of calcified bladder masses. *Comput Radiol.* (1985) 9:181–4. 10.1016/0730-4862(85)90163-5
70. Spirnak JP, Lubke WL, Thompson IM, Lopez M. Dystrophic bladder wall calcifications following intravesical BCG treatment for superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology.* (1993) 42:89–92. 10.1016/0090-4295(93)90350-J
71. Fujioka T, Ishii N, Chiba R. Pathological changes associated with topical chemotherapy of adriamycin

- for bladder cancer. *Hinyokika Kiyō*. (1983) 29:869–73.
72. Thoumas D, Darmallaicq C, Pfister C, Savoye-Collet C, Sibert L, Grise P, et al.. Imaging characteristics of alkaline-encrusted cystitis and pyelitis. *AJR Am J Roentgenol*. (2002) 178:389–92. 10.2214/ajr.178.2.1780389
73. Hertig A, Duvic C, Chretien Y, Jungers P, Grünfeld JP, Rieu P. Encrusted pyelitis of native kidneys. *J Am Soc Nephrol*. (2000) 11:1138–40.
74. Nadler RB, Hoffman TA, McClennan BL, Clayman RV. *Corynebacterium urealyticum* (CDC Group D2) associated with staghorn calculus: treatment by percutaneous debulking and chemolysis. *J Endourol*. (1996) 10:31–4. 10.1089/end.1996.10.31
75. Van Hooland S, Vandooren AK, Lerut E, Oyen R, Maes B. Alkaline encrusted pyelitis. *Acta Clin Belg*. (2005) 60:369–72. 10.1179/acb.2005.055
76. 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.
77. Vila J, Juiz P, Salas C, Almela M, García de la Fuente C, Zboromyrska Y, et al.. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. (2012) 50:1745–7. 10.1128/JCM.05821-11
78. Simoons-Smit AM, Savelkoul PH, Newling DW, Vandenbroucke-Grauls CM. Chronic cystitis caused by *Corynebacterium urealyticum* detected by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2000) 19:949–52. 10.1007/s100960000407
79. Domann E, Hong G, Imirzalioglu C, Turschner S, Kühle J, Watzel C, et al.. Culture-independent identification of pathogenic bacteria and polymicrobial infections in the genitourinary tract of renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. (2003) 41:5500–10. 10.1128/JCM.41.12.5500-5510.2003
80. Khamis A, Raoult D, La Scola B. *rpoB* gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. *J Clin Microbiol*. (2004) 42:3925–31. 10.1128/JCM.42.9.3925-3931.2004
81. Vanechoutte M, Riegel P, De Briel D, Monteil H, Verschraegen G, De Rouck A, et al.. Evaluation of the applicability of amplified rDNA-restriction analysis (ARDRA) to identification of species of the genus *Corynebacterium*. *Res Microbiol*. (1995) 146:633–41. 10.1016/0923-2508(96)81061-8
82. Zheng J, Wang G, He W, Jiang N, Jiang H. Imaging characteristics of alkaline-encrusted cystitis. *Urol Int*. (2010) 85:364–7. 10.1159/000316552
83. Carpentier X, Daudon M, Traxer O, Jungers P, Mazouyes A, Matzen G, et al.. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology*. (2009) 73:968–75. 10.1016/j.urology.2008.12.049
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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
88. José-Luis Gómez-Garcés JL, Alos JI, Tamayo J. In vitro activity of linezolid and 12 other antimicrobials against coryneform bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. (2007) 29:688–92. 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.032
89. Martínez-Martínez L, Pascual A, Suárez AI, Perea EJ. In vitro activity of levofloxacin, ofloxacin and D-ofloxacin against coryneform bacteria and *Listeria monocytogenes*. *J Antimicrob Chemother*. (1999) 43(Suppl C):27–32. 10.1093/jac/43.suppl_3.27
90. Martínez-Martínez L, Suárez AI, Ortega MC, Perea EJ. Comparative in vitro activities of new quinolones against coryneform bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. (1994) 38:1439–41. 10.1128/AAC.38.6.1439
91. Philippon A, Bimet F. In vitro susceptibility of *Corynebacterium* group D2 and *Corynebacterium jeikeium* to twelve antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (1990) 9:892–5. 10.1007/BF01967505
92. Conejo Mdel C, Martínez-Martínez L, Pascual A, Suárez AI, Perea EJ. Activities of ABT-773 against *Listeria monocytogenes* and coryneform bacteria of clinical interest. *Antimicrob Agents Chemother*. (2003) 47:1403–6. 10.1128/AAC.47.4.1403-1406.2003
93. Bernardo NO, Smith AD. Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am*. (2000) 27:355–65. 10.1016/S0094-0143(05)70264-0
94. Andersen JA. Benurestat, a urease inhibitor for the therapy of infected ureolysis. *Invest Urol*. (1975) 12:381–6.

95. Millner OE, Jr, Andersen JA, Appler ME, Benjamin CE, Edwards JG, Humphrey DT, et al.. Flurofamide: a potent inhibitor of bacterial urease with potential clinical utility in the treatment of infection induced urinary stones. *J Urol.* (1982) 127:346–50. 10.1016/S0022-5347(17)53779-9
96. Dixon NE, Gazzola C, Watters JJ, Blakely RL, Zerner B. Inhibition of Jack Bean urease (EC 3.5.1.5) by acetohydroxamic acid and by phosphoramidate. An equivalent weight for urease. *J Am Chem Soc.* (1975) 97:4130–1. 10.1021/ja00847a044
97. Takeuchi H, Tomoyoshi T, Okada Y, Yoshida O, Kobashi K. Prevention of infected urinary stones by urease inhibitor. IV. Treatment of infection stones in rats by a new hydroxamic acid and cefalexin. *Hinyokika Kyo.* (1983) 29:297–302.
98. Munakata K, Kobashi K, Takebe S, Hase J. Therapy for urolithiasis by hydroxamic acids. III. Urease inhibitory potency and urinary excretion rate of N-acylglycinohydroxamic acids. *J Pharmacobiodyn.* (1980) 3:451–6. 10.1248/bpb1978.3.451
99. Ford DK. Inhibition of growth of T-strain mycoplasmas by hydroxamic acids and by aurothiomalate. *Antimicrob Agents Chemother.* (1972) 2:340–3. 10.1128/AAC.2.5.340
100. Hase J, Kobashi K. Inhibition of *Proteus vulgaris* urease by hydroxamic acids. *J Biochem.* (1967) 62:293–9.
101. Fishbein WN, Carbone PP. Urease catalysis. II. Inhibition of the enzyme by hydroxyurea, hydroxylamine and acetohydroxamic acid. *J Biol Chem.* (1965) 240:2407–14.
102. Kobashi K, Kumaki K, Hase J. Effect of acyl residues of hydroxamic acids on urease inhibition. *Biochim Biophys Acta.* (1971) 227:429–41. 10.1016/0005-2744(71)90074-X
103. Fishbein WN, Daly JE. Urease inhibitors for hepatic coma. II. Comparative efficacy of four lower hydroxamate homologs in vitro and in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med.* (1970) 134:1083–90. 10.3181/00379727-134-34949
104. Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Fernández-Roblas R. Struvite crystal formation by *Corynebacterium* group D2 in human urine and its prevention by acetohydroxamic acid. *Eur Urol.* (1987) 13:271–3. 10.1159/000472793
105. Griffith DP, Gleeson MJ, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol.* (1991) 20:243–7. 10.1159/000471707
106. Williams JJ, Rodman JS, Peterson CM. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med.* (1984) 311:760–4. 10.1056/NEJM198409203111203
107. Griffith DP, Khonsari F, Skurnick JH, James KE. A randomized trial of acetohydroxamic acid for the treatment and prevention of infection-induced urinary stones in spinal cord injury patients. *J Urol.* (1988) 140:318–24. 10.1016/S0022-5347(17)41592-8
108. Griffith DP, Gibson JR, Clinton CW, Musher DM. Acetohydroxamic acid: clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. *J Urol.* (1978) 119:9–15. 10.1016/S0022-5347(17)57366-8
109. Bailie NC, Osborne CA, Leininger JR, Fletcher TF, Johnston SD, Ogburn PN, et al.. Teratogenic effect of acetohydroxamic acid in clinically normal beagles. *Am J Vet Res.* (1986) 47:2604–11.
110. Chaube S, Murphy ML. The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. *Cancer Res.* (1966) 26:1448–57.
111. Martelli A, Buli P, Spatafora S. Clinical experience with low dosage of propionhydroxamic acid (PHA) in infected renal stones. *Urology.* (1986) 28:373–5. 10.1016/0090-4295(86)90064-6
112. Puppo P, Germinale F, Bottino P, Ricciotti G, Giuliani L. Propionhydroxamic acid in the management of struvite urinary stones. *Contr Nephrol.* (1987) 58:201–6. 10.1159/000414518
113. Saljoghi R, Lipsker A, Caillet K, Malaterre J, Le Roux F, Pignot G, et al.. Encrusted uretero-pyelitis: case report. *Urol Case Rep.* (2016) 7:58–60. 10.1016/j.eucr.2016.04.014
114. Smith MJ. Management of infected stone disease with hydroxyurea: a five year follow-up. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* (1983) 20:466–8.
115. 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
116. Sabiote L. et al. Oral Acidification with L-Methionine as a Noninvasive Treatment for Encrusted Uropathy. *Journal of Endourology case reports.* 2020;6(3):143-146. DOI: 10.1089/CREN.2019.0164
117. Ozkan TA, Yalcin MS, Dillioglugil O, Cevik I. Encrusted cystitis caused by *Corynebacterium urealyticum*: a case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide. *Int Braz J Urol.* (2018) 44:1252–5. 10.1590/s1677-5538.ibju.2017.0588
118. Harrison RB, Stier FM, Cochrane JA. Alkaline encrusting cystitis. *AJR Am J Roentgenol.* (1978) 130:575–7. 10.2214/ajr.130.3.575
119. Domínguez-Gil B, Herrero JC, Carreño A, Morales E, Andres A, Aguado JM, et al.. Ureteral stenosis secondary to encrustation by urea-splitting *Corynebacterium urealyticum* in a kidney transplant patient. *Nephrol Dial Transplant.* (1999) 14:977–8. 10.1093/ndt/14.4.977
120. Berney DM, Thompson I, Sheaff M, Baithun SI. Alkaline encrusted cystitis associated with malakoplakia. *Histopathology.* (1996) 28:253–6. 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-426.x

121. Chung SY, Davies BJ, O'Donnell WF. Mortality from grossly encrusted bilateral pyelitis, ureteritis, and cystitis by *Corynebacterium* group D2. *Urology*. (2003) 61:463. 10.1016/S0090-4295(02)02283-5
122. Audard V, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Ben Ali A, Gattolliat O, Meria P, et al.. Fatal septic shock caused by *Corynebacterium* D2. *Intensive Care Med*. (2003) 29:1376–9. 10.1007/s00134-003-1865-1
123. Lieten S, Schelfaut D, Wissing KM, Geers C, Tielemans C. Alkaline-encrusted pyelitis and cystitis: an easily missed and life-threatening urinary infection. *BMJ Case Rep*. (2011) 2011:bcr1220103613. 10.1136/bcr.12.2010.3613
124. Anagnostou N, Siddins M, Gordon DL. Encrusted cystitis and pyelitis. *Intern Med J*. (2012) 42:596–7. 10.1111/j.1445-5994.2012.02773.x

ИНКРУСТИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ

*Мухтаров Ш.Т., Акилов Ф.А., Егоров А.Б.,
Насиров Ф.Р., Джамилев Дж.Дж., Дадаханов Н.Э.*

Резюме. *Инкрустирующий цистит – довольно редкое и не до конца изученное заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным процессом, часто рецидивирующим течением, которое проявляется инкрустацией слизистой мочевого пузыря, то есть отложением фосфата аммония и магния, а также струвита на поверхности слизистой мочевого пузыря, которая со временем становится интимно спаянной с подслизистой, а иногда и с мышечной стенкой мочевого пузыря. Частой причиной заболевания является уреазопродуцирующие бактерии в моче, в основном *Corynebacterium urealyticum*. В результате инфекционно-воспалительного процесса повышается рН мочи, что приводит к формированию инкрустации и её отложению на уротелии. Сложность ранней диагностики данного заболевания ведет к усугублению инкрустирующего цистита и развитию осложнений. Ключевым фактором при лечении инкрустирующего цистита является комбинированная рациональная терапия с удалением инкрустации, подкислением мочи и продолжительным приемом антибиотиков.*

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