

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

А.Ю. ВОРОПАЙ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

**Показана актуальность проблемы диагностики и лечения интерстициального цистита. Подробно рассмотрены современные методы обследования больных, предлагаемые способы лечения и их эффективность.**

Актуальность проблемы диагностики и лечения интерстициального цистита связана прежде всего с увеличением распространенности и недостаточной эффективности терапии этой болезни.

Интерстициальный цистит (ИЦ) — хроническое воспалительное заболевание мочевого пузыря небактериальной природы, характеризующееся болью в низу живота, в области проекции мочевого пузыря, уретры, вагины, прямой кишки и учащенными императивными позывами к мочеиспусканию различной степени выраженности.

Этиология этого заболевания остается неизвестной, не существует даже точного определения болезни. Большинство случаев ИЦ наблюдается в США, в Европе это состояние встречается относительно редко и почти не известно в развивающихся странах.

Возможно, что такое неравенство в эпидемиологических данных обусловлено различиями в принятых диагностических критериях. В частности, при определении распространенности ИЦ не используются критерии Национального института здоровья, США [1, 2]. По имеющимся данным, уровень распространенности ИЦ колеблется от 10 случаев на 100 тыс. населения в Финляндии в 1975 г. (основано на пересмотре больничных записей) до 30 на 100 тыс. в США в 1987 г. и около 510 случаев на 100 тыс. в США в 1989 г. [3].

В США заболевание чаще всего диагностируется у кавказцев и афроамериканцев, хотя отмечается и среди других расовых и этнических групп. Наиболее распространен ИЦ среди пациентов с синдромом «раздраженного» кишечника, спазмированной кишкой, коликами в животе, гистерэктомией, ревматоидным артритом, фибромиалгией, сенной лихорадкой, астмой и аллергией на пищу и лекарственные препараты [4]. Соотношение женщин и мужчин, страдающих ИЦ, составляет 9:1 [1, 5].

Первая письменная ссылка на заболевание, которым, вероятно, являлся ИЦ, была сделана в 1836 г. Mercier, наблюдавшим случай спонтанного разрыва мочевого пузыря при наличии в нем язвы. В 1870 г. Lowson Tait описал два случая проникающей язвы мочевого пузыря у молодых женщин, наблюдавшихся в Королевской лондонской больнице. Обе пациентки отмечали боль в мочевом пузыре, дизурию с частыми позывами к мочеиспусканию, которые уменьшались после внутривезикулярной инстилляции нитрата серебра под хлороформным наркозом. Tait предложил выполнять формирование везиковагинальной фистулы, чтобы позволить зажить язве в мочевом пузыре. Опи-

сательный термин «интерстициальный цистит» был впервые введен Skene в 1887 г. в книге, посвященной болезням мочеиспускательного канала и мочевого пузыря у женщин. В 1907 г. Nitze сообщил о заболевании мочевого пузыря, названном им паренхиматозным циститом, при котором боли и частые позывы к мочеиспусканию были обусловлены изъязвлениями слизистой оболочки. В 1914 г. язва мочевого пузыря была описана Huxner и до настоящего времени носит его имя [1].

В 20-е годы XX ст. полагали, что большинство воспалительных заболеваний являются результатом бактериальной инфекции, и бактерии считались также причиной ИЦ [цит. по 1]. Однако эти данные не получили подтверждения, и в настоящее время, несмотря на многочисленные исследования, причина ИЦ по-прежнему остается загадкой.

В качестве основных этиологических факторов ИЦ рассматриваются [6, 7]:

повышенная проницаемость эпителия мочевого пузыря, возникающая вследствие дефицита гликопротеинов и гликозаминогликанов, при которой компоненты мочи повреждают стенку мочевого пузыря;

активация и дегрануляция тучных клеток специфической (связывание Ig E) и неспецифической (лекарства, гормоны, ацетилхолин) стимуляцией, приводящей к высвобождению накопленных (гистамин, гепарин, триптаза) или вновь образованных (лейкотриены, тромбоксаны) медиаторов воспаления;

инфильтрация стенки мочевого пузыря, вызванная неизвестными раздражителями, лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками;

токсические компоненты мочи;

скрытая инфекция;

повышенная концентрация нервных волокон;

эндокринные и психосоматические нарушения.

Можно предполагать, что важную роль в развитии ИЦ играет повреждение гликозаминогликанового (ГАГ) слоя. Интактный ГАГ слой обеспечивает внутреннюю стенку мочевого пузыря защитным слизистым барьером, предотвращая таким образом контакт и пенетрацию токсических веществ мочи с уротелием. Это имеет большое значение, учитывая высокую концентрацию в моче экскретируемых веществ, к которым незащищенная стенка мочевого пузыря очень чувствительна. Калий, например, в больших концентрациях может проникать в стенку мочевого пузыря и приводить к ее раздражению и нервной деполаризации. Тем не менее ни один из этих факторов

не подтвержден экспериментальными или клиническими данными.

Диагноз ИЦ является исключительно синдромным диагнозом, основанным на совокупности хронических болевых и дизурических симптомов, без признаков воспаления в клиническом анализе мочи, ее стерильности, отсутствии опухолевых клеток и наличии в смывах из мочевого пузыря характерных цистоскопических находок после гидравлического растяжения и исключения других заболеваний.

Таким образом, диагностика ИЦ основывается на трех критериях: наличии характерной клинической симптоматики; исключении других заболеваний (в первую очередь бактериального цистита, туберкулеза и рака); выявлении специфических цистоскопических признаков — язвы Гуннера и подслизистых петехиальных кровоизлияний до 10–20 экземпляров в поле зрения.

Наиболее успешной попыткой систематизировать диагностику ИЦ следует считать исключения и включения, предложенные в методических рекомендациях NIDDK [цит. по 2].

Критерии включения: язва Гуннера; боль в области мочевого пузыря, уменьшающаяся после мочеиспускания; боль над лоном, в области таза, уретры, вагины или промежности; гломеруляции при цистоскопии; уменьшенная емкость мочевого пузыря на цистометрограмме.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; доброкачественные или злокачественные опухоли мочевого пузыря; лучевой, туберкулезный, бактериальный цистит; вагинит; циклофосфамидный цистит; симптоматический уретральный дивертикул; рак матки, шейки матки, вагины или уретры; активный герпес; камни нижней трети мочеточника и мочевого пузыря; частота мочеиспусканий <5 раз за 12 ч; никтурия <2 раз; уменьшение симптомов при приеме антибиотиков, уроантисептиков, анальгетиков (например, феназопиридина гидрохлорида); длительность заболевания <12 мес; непроизвольная контракция мочевого пузыря (уродинамически); емкость пузыря > 400 см<sup>3</sup>; отсутствие императивных позывов к мочеиспусканию.

Необходимость подобных строгих критериев ИЦ дискутируется, ряд исследователей справедливо предполагает, что им может соответствовать состояние только 1/3 общего количества больных [8], и по мере накопления клинических и эпидемиологических данных указанные критерии диагностики заболевания становятся все более принятыми.

Поскольку диагностика ИЦ, определяющая выбор его лечения, представляет серьезные трудности, в литературе обсуждаются разнообразные методы и алгоритм обследования больных, который можно представить в следующем виде [1, 2, 12].

1. Общее клиническое исследование, включающее исследование мочеполовых органов в гинекологическом кресле.
2. Лабораторные тесты (клинические анализы крови, мочи, исследование отделяемого из влагалища, шейки матки, уретры).
3. Бактериологические исследования: определение урокультуры и микробного числа, чувствительно-

сти к антибиотикам, определение флоры влагалища и дистального отдела уретры.

4. Ультрасонография органов мочеполовой системы.
5. Уродинамическое исследование.
6. Инструментальное обследование под общей анестезией: уретроцистоскопия с определением анатомической емкости мочевого пузыря и гидравлическим растяжением с последующей мультифокальной биопсией.
7. Световая оптическая и электронная микроскопия биоптатов мочевого пузыря.

В рекомендациях Ассоциации по изучению ИЦ (ICA) особая роль отводится детальному сбору анамнеза. Уже на начальном этапе решается вопрос о соответствии состояния больного критериям диагностики ИЦ, определяется объем обследования. Обращается внимание на эпизоды мочевой инфекции, перенесенные хирургические операции на мочевых путях, органах малого таза, на сопутствующие заболевания (состояние гениталий, толстого кишечника, щитовидной железы, аллергия, системные заболевания) [1, 9].

Бактериологическое исследование мочи с определением вида возбудителя и степени бактериурии у больных ИЦ обычно дает отрицательный результат или определяется грамотрицательная флора (кишечная палочка, клебсиелла, энтерококк, синегнойная палочка), причем степень бактериурии не превышает 1000–100 000 в 1 мл. Лабораторные исследования крови и отделяемого из уретры и влагалища с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии и ПЦР обычно не выявляют признаков мочевого хламидиоза, гарднереллеза [10].

Цистоскопия является наиболее информативным методом исследования при подозрении на наличие ИЦ и одновременно лечебным мероприятием. Данная манипуляция при этом имеет ряд особенностей. Первым ее этапом является диагностический осмотр уретры и мочевого пузыря для исключения опухоли, туберкулеза, конкрементов и т.д.; измеряется объем мочевого пузыря, который у многих пациентов с ИЦ снижен. При осмотре на этом этапе возможно выявление так называемой язвы Гуннера, которая представляет собой дефект эпителия. Второй этап цистоскопии — гидравлическое растяжение мочевого пузыря, который осторожно заполняется до максимального объема. Через 3–5 мин жидкость постепенно эвакуируют. Появление при этом подслизистых петехиальных кровоизлияний характерно для ИЦ. После гидравлического растяжения 2/3 пациенток отмечают значительную ремиссию [9]. Последний этап исследования — биопсия. Биоптаты берут из эритематозных областей или из боковой стенки пузыря с обязательным захватом детрузора. При исследовании биоптатов определяют признаки денудации эпителия, выраженного хронического воспаления в подслизистом слое с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, признаки фиброза детрузора. Фактором, подтверждающим ИЦ, является выявление большого количества тучных клеток в подслизистом слое и детрузоре [11].

Анализ данных литературы позволяет определить основные направления консервативного лечения ИЦ [1, 12]:

1. Внутрипузырные инстилляции лекарственных средств.
2. Системная медикаментозная терапия.
3. Трансуретральное локальное воздействие на мочевого пузырь (гидравлическое растяжение мочевого пузыря).
4. Немедикаментозное лечение (акупунктура).

Введение лекарств непосредственно в полость мочевого пузыря в виде инстилляций является незаменимым методом лечения ИЦ, так как лекарство подводится прямо к пораженному органу и риск побочного действия при этом минимален. Одним из препаратов для инстилляций служит диметил-сульфоксид (ДМСО), обладающий способностью проникать через биологические мембраны и оказывающий противовоспалительное, анальгетическое, антисептическое и фибринолитическое действие. 30–50 мл 50% раствора ДМСО, разбавленного 0,5% раствором новокаина, вводят на 15–30 мин. Инстилляцию выполняют 1–2 раза в неделю на протяжении 4–8 нед. Для усиления эффективности к ДМСО может быть добавлен диоксидин [13].

К препаратам, обладающим цитодеструктивным действием, относятся нитрат серебра, хлорпактин, вакцина БЦЖ. Внутрипузырные инстилляцией раствора нитрата серебра в концентрациях 1:5000, 1:2000, 1:1000 в ряде случаев дают выраженный положительный эффект. Хлорпактин — препарат, использовавшийся для лечения туберкулеза, назначают внутрипузырно тем больным ИЦ, которые безуспешно лечились димексидом, эффективность при этом составляет от 50 до 72%. Применение вакцины БЦЖ у больных ИЦ в виде 6-недельного курса также оказывается эффективным (до 60%), скорее всего, за счет выраженных иммуностимулирующих свойств этого препарата, поскольку есть основания рассматривать ИЦ как аутоиммунное заболевание [1].

В последнее время появились сообщения о положительном действии резинфератоксина (РТХ) — эффективного аналога экстракта перца чили, применение которого уменьшает частоту мочеиспусканий и боль примерно у 50% больных ИЦ [1, 12].

Используют также клорпактин-детергент гипохлорной кислоты, ранее применявшийся для лечения туберкулезного цистита. Действие этого препарата основано на разрушении поврежденного уротелия с последующим замещением его нормальным эпителием. Предложены еженедельные или ежемесячные курсы лечения 0,4% раствором препарата, позволившие получить терапевтический эффект от 50 до 70% [1].

Имеются сведения о применении для лечения ИЦ препаратов, действие которых направлено на восстановление ГАГ слоя уротелия. К ним относятся [1, 14, 15]:

1. Гепарин, применяемый в виде инстилляций по 10 000 ЕД в 10 мл стерильной воды 3 раза в неделю в течение 3 мес, причем у большинства пациентов получена стойкая ремиссия.

2. Пентозанполисульфат (PPS) — гликопротеид, применяемый внутривпузырно по 300 мг в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в неделю в течение 3 мес; препарат позволил не только получить значительное симптоматическое улучшение, но и увеличить емкость мочевого пузыря.
3. Гиалуроновая кислота (цистилат); сообщается об улучшении у 56% больных через 4 нед и у 71% — за 7 нед лечения.
4. Хондроитин сульфат (Urocol-S), восстанавливающий ГАГ слой; вводится внутривпузырно 40 мл 0,2% раствора, в первые 4 нед — 1 раз в неделю, затем — 1 раз в месяц в течение 12 мес [1].

На основании наших представлений о возможных звеньях патогенеза ИЦ и роли тучных клеток в его развитии считается обоснованным применение гидроксизина (атаракса), являющегося антагонистом H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов в комплексном медикаментозном лечении. Препарат способен блокировать активацию тучных клеток и высвобождение гистамина, серотонина, простагландинов, обладает антихолинергическим и седативным действием, уменьшает болевые ощущения, поллакиурию и никтурию. Назначается по схеме: 25 мг на ночь в течение 1-й нед, затем доза увеличивается до 50 мг, с 3-й нед больные принимают 75 мг в сутки (25 мг утром и 50 мг на ночь) в течение 4 мес [1].

Применение циметидина — антагониста H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов — приводит к значительному уменьшению боли и никтурии. Препарат назначается по 200 мг 2 раза в день, длительность курса от 2 до 6 мес. Терапевтический эффект при этом составляет 65% [16].

Для симптоматического лечения ИЦ широко применяется amitриптилин — один из препаратов группы трициклических антидепрессантов, оказывающий антихолинергическое, седативное, антигистаминное действие. Начинают с 25 мг на ночь, постепенно увеличивая дозу до 75 мг в течение 2 нед [1, 12].

Собственный клинический опыт убедил нас в том, что у больных ИЦ женщин со сниженным уровнем эстрогенов, который также играет немаловажную роль в патогенезе этого заболевания, хорошее действие оказывает назначение эстрогенов в виде вагинальных свечей (овестин) — по 1 свече на ночь в течение 10 дней.

Имеются положительные отзывы о применении для лечения ИЦ препаратов группы НПВС, в частности пироксикама в комбинации с антидепрессантами — доксепина. Эта так называемая DOXCAM-терапия эффективна у тех пациентов, у которых препараты других групп, а также гидравлическое растяжение мочевого пузыря не дали положительного результата. Прием доксепина начинают с дозы 25 мг перед сном, увеличивая ее затем до 50 мг в течение 2-й нед и 75 мг — с 3-й нед, в течение 8 нед. Вместе с первой дозой доксепина пациентам назначается пироксикам по 40 мг также перед сном [17].

Антихолинергические препараты, ранее применявшиеся в случаях гиперактивного мочевого пузыря, могут давать хороший эффект и при ИЦ.

Оксибутинин (дриптан) или толтерадин (детрузитол) назначают по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 мес. Прием этих препаратов позволяет купировать учащенные императивные позывы к мочеиспусканию [12].

Антибиотики имеют ограниченное применение при ИЦ. Они могут приводить к уменьшению симптомов, но не являются главным звеном терапии ИЦ [1, 12].

Существенное значение в лечении больных ИЦ имеет акупунктура, которая, по данным некоторых авторов, была эффективна у 85% пациентов, не отвечавших на другие виды лечения [1, 2].

С успехом используется при рассматриваемой патологии ионоферез лекарственных средств (ИФЛС), в частности сочетание лидокаина и адреналина или лидокаина и дексаметазона, для чего используется трансуретральный анод в мочевом пузыре и надлобковый кожный катод [4]. Однако это дорогостоящий и малоконтролируемый метод.

Таким образом, анализ современного состояния проблемы диагностики и лечения ИЦ свидетельствует о том, что, несмотря на множество предлагаемых препаратов и методов лечения, ни один из них не позволяет полностью излечить это тяжелое заболевание, что диктует необходимость дальнейших исследований и поиска путей помощи больным.

#### Литература

1. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Лунский В.С. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин. — Саратов: Санта-Пресс, 2001. — 190 с.
2. Nordling J. Pelvic pain and interstitial cystitis: therapeutic strategies, results and limitation // EAU.— 2004.— Update series 2.— P. 179–186.
3. Curhan G.C., Speizer F.E., Hunter D.J. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study // J. Urol.— 1999.— Vol. 161.— P. 549–552.
4. Van de Marwe J.P. Interstitial cystitis and gastrointestinal disorders // CPN Publ.— 2004.— № 3.— P. 3–6.
5. Badenoch A.W. Chronic interstitial cystitis / B.J.U.— 1971.— Vol. 43.— P. 718–721.
6. Holm-Bentzen M., Nordling J., Hold T. Etiologic and pathogenetic theories in interstitial cystitis // P.M. Hanno, D.R. Staskin. Interstitial cystitis.— London: Springer Verlag, 1990.— P. 63–77.
7. Parsons C.L. Interstitial cystitis: epidemiology and clinical presentation // Clin. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 45(1)— P. 242–249.
8. Messing E. The diagnosis of interstitial cystitis // Urology.— 1987.— Vol. 29 (4)— P. 4–7.
9. Hanno P., Levin R.M., Monson F.C. Diagnosis of interstitial cystitis // J. Urol.— 1990.— Vol. 143.— P. 281.
10. Agarwal M., Dixon R.A. Investigation to reveal G. Vaginalis in I.C. patients // B.J.U. Intern.— 2001.— Vol. 88.— P. 868–870.
11. Mast sells involvement in interstitial cystitis / W.L. Lynes, S.D. Flynn, L.D. Shortliffe et al. // J.Urol.— 1987.— Vol. 138.— P. 746–752.
12. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология — Харьков: Факт, 2000.— 360 с.
13. Stewart B.H., Persky L., Kiser W.S. The use of dimethylsulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis // J. Urol.— 1968.— Vol. 98.— P. 671.
14. Parsons C.L., Housley T., Schmidt J.D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin // B.J.U.— 1994.— Vol. 73.— P. 504–507.
15. Morales A., Emerson L. Treatment of refractory interstitial cystitis with hyaluronic acid // J. Urol.— 1995.— Vol. 153.— P. 288A.
16. Лоран О.Б., Зайцев О.В., Годунов Б.Н. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урол. и нефрол.— 1997.— № 6.— С. 7–14.
17. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for Interstitial cystitis / R. Wammack, M. Ramzi, C. Seitz, B. Djavan // Eur. Urol.— 2002.— Vol. 41.— P. 596–601.

Поступила 10.03.2005

#### MAIN DIRECTIONS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR INTERSTITIAL CYSTITIS

A.Yu. Voropay

#### S u m m a r y

Urgency of the problem of diagnosis and treatment for interstitial cystitis is shown. Up-to-date methods of investigation, the suggested treatment and its efficacy are discussed in detail.