

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Проф. А. С. ПЕРЕВЕРЗЕВ

INTERSTITIAL CYSTITIS. MODERN VIEWS AT THE PROBLEM

A. S. PEREVERZEV

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены демографические, этиологические, диагностические и лечебные характеристики интерстициального цистита. Дискутируются многообразие причин, особенности патогенеза и многоплановость лечебной тактики. Предпочтение отдается комбинированным методам лечения.

Ключевые слова: мочевого пузырь, боль, учащенное мочеиспускание, гидродистензия, оральная и внутривезикулярная терапия.

Demographic, etiological, diagnostic and therapeutic characteristics of interstitial cystitis are presented. It is shown that with many causes, peculiarities of the pathogenesis and diverse therapeutic tactics preference is given to combination treatment.

Key words: urinary bladder, pain, frequent urination, hydrodistention, oral and intravesical therapy.

К одному из наиболее загадочных заболеваний мочевого пузыря, сопровождаемых выраженными симптомами нижних мочевых путей, относится интерстициальный цистит (ИЦ) — хронический процесс, сопровождающийся болью в области мочевого пузыря и малого таза, императивными позывами с поллакиурией и никтурией и характеризующийся отчетливым функциональным снижением емкости мочевого пузыря. Определение «интерстициальный цистит», бытующее более чем столетие, охватывает многочисленный комплекс нарушений, затрудняющих опорожнительную функцию. Уточняя характеристику рассматриваемого патологического состояния, необходимо отметить его полиэтиологичность, стерильность и хроническое течение неясного генеза. ИЦ широко обсуждается на страницах зарубежной литературы, чего нельзя сказать об отечественной. Ограниченную информацию о широко распространенном страдании можно объяснить как недостаточной осведомленностью врачей, так и неправильной трактовкой ряда иных заболеваний, в частности цисталгии. Авторство в описании последней приписывается одному из пионеров и законодателей в урологии Mariony (1928). Его последователи нашлись в России и Украине. В изложении большинства авторов, под цисталгией понимают заболевание, наблюдаемое только у женщин, которое характеризуется частыми императивными болезненными позывами к мочеиспусканию как днем, так и ночью при отсутствии изменений в моче и признаков воспаления мочевого пузыря при обзорной цистоскопии. Чем же отличается это определение от определения «интерстициальный цистит»? Абсолютно ничем, и поэтому термин

«цисталгия» напрочь исчез из лексикона урологов как в зарубежной, так и отечественной специальной литературе. Труднообъяснимые расстройства мочеиспускания и сопутствующие клинические проявления правильнее отнести к ИЦ.

ИЦ — это хроническое воспалительное заболевание мочевого пузыря с повреждением эпителиального слоя неясного генеза.

Эпидемиология. Данные о распространенности и частоте ИЦ весьма разноречивы, что объясняется, с одной стороны, недостатком эпидемиологических сведений из-за редкости клинических проявлений, с другой — отсутствием четких диагностических критериев и гетерогенностью симптомов. Ряд авторитетных специалистов отмечают высокую распространенность заболевания. Так, M. Leppalanti et al. [1] отмечают, что частота ИЦ находится в интервале 16–700 женщин на 100 000 жительниц, однако в клинической практике большинства стран она колеблется от 1,2 до 2,6 на 100 000 женщин. Данные последних 15 лет свидетельствуют о нарастающей частоте этого необычного заболевания [2]. Наличие ИЦ у родственниц свидетельствует о 17-кратном повышении заболевания среди наследниц [3], что заставляет предполагать наличие генетического компонента, однако еще достоверно не доказанного. Авторы [4] с помощью специально выведенных кривых установили частоту ИЦ у медиков-студенток в пределах от 10,0 до 30,6%. В США частота заболевания ИЦ оценивается в 21 на 100 000 женщин [5]. Наибольшая распространенность ИЦ зафиксирована в Финляндии — 680 на 100 000 женщин [6]. Анализируя различные данные (например, сведения лечащих урологов, самооценку пациенток, пись-

менные ответы, а также истории болезни), нельзя получить однозначный и убедительный ответ относительно частоты ИЦ. Кроме того, остается неясным, такая частота фиксируется за день, в течение месяца или года?

Во многих исследованиях приводятся данные о возрасте и половом различии пациентов. Средний возраст пациенток колеблется между 42 и 53 годами, а начало заболевания или появления первых симптомов отмечается в 30 лет. Частота заболеваний у женщин и мужчин соотносится как 9:1.

В нашем исследовании на более чем 100 пациенток с ИЦ мы встретили только одного мужчину с типичными проявлениями этого заболевания.

Широко дискутируются возможности развития ИЦ у детей, однако среди болеющих нам не встретилось ни одного пациента моложе 14 лет. Не было среди пациенток и лиц в возрасте старше 70 лет. Среди наблюдаемых в клинике больных этнических различий не обнаружено.

Имеется ряд указаний на то, что хронический абактериальный простатит возможно идентичен ИЦ, поскольку сопровождается аналогичными симптомами, имеющими место у женщин. Являются ли эти заболевания одинакового генеза, предстоит доказать.

Этиология и патогенез. До сих пор ИЦ рассматривается как синдром раздраженного мочевого пузыря с мультифакториальным генезом. Выдвигается и обосновывается ряд гипотез. Большинство исследователей поддерживают удачную модель эпителиальной дисфункции. Сульфатные гликозаминогликаны и гликопротеины образуют непроницаемый муциновый слой, покрывающий уротелиальную поверхность, защищая ее от проникновения микроорганизмов, токсинов, канцерогенов и обогащенной калием мочи. Изменение этой поверхности может вызвать расстройства проницаемости, активизируя возможность миграции ионов калия через уротелий, деполяризации нервов и активации тучных клеток.

Довольно часто обсуждается связь ИЦ с антипролиферативными факторами, которые в нормальных условиях уменьшают клеточную пролиферацию и нарушают процессы репарации в поврежденном и непокрытом уротелии, следствием чего является изменение барьерной функции уротелия.

Описываются также нейроуротелиальные переменные воздействия. Хроническая боль над лоном, являющаяся одним из кардинальных симптомов ИЦ, обусловлена ответом на возбуждение, исходящее из ЦНС при одновременной активизации афферентной сенсорики в самом мочевом пузыре. В стенке последнего фактор роста нервов продуцируется гладкими мышцами и уротелием. Уротелий служит в качестве механического сенсора при расширении мочевого пузыря. К тому же отмечается проникновение афферентных С-волокон в слизистую уротелия.

Субстанция Р, один из тахикининов, активирующий нервы С-волокон, является воспалительным медиатором, функционирует так же, как ноцицептивный нейротрансмиттер в центральной и периферической нервной системе. При ИЦ наблюдается повышение числа нервов, содержащих субстанцию Р и субстанцию Р-рецепторов mРНК (нейрокинин-1). Высвобождение субстанции Р ведет к воспалительному каскаду с активированием тучных клеток и повышенному регулированию соседних нервов. Эту гипотезу поддерживает ряд исследователей, которые обнаружили, что пациенты с повышенной частью субстанции Р в концевых нервах и в моче имеют пропорционально высокую степень выраженности болей [7]. Значительную роль как казуальной, так и вторичной природы играют тучные клетки, содержащие воспалительные и вазоактивные медиаторы (например, гистамин, лейкотриены, триптазан, простагландины). Дегрануляцию следует рассматривать как часть реакции посредством антител или как ответ на субстанцию Р цитокинов вирусных или бактериальных токсинов, аллергенов, гормонов или стресса. Об участии тучных клеток в патогенезе свидетельствует повышенный титр гистамина, гистаминовых метаболитов или триптазы в моче пациентов с ИЦ. Однако до настоящего времени остаются полностью неизвестными их комбинация и взаимоотношение специфических факторов, пролиферации, миграции и дегрануляции тучных клеток. Отдельными известными стимулами для тучных клеток при ИЦ являются факторы стволовых клеток, цитокины, повреждающие или делающие функционально неспособными эпителиальные клетки мочевого пузыря, повышая при этом факторы роста нервов.

Во многих исследованиях отмечается значение женских половых гормонов, особенно эстрадиола, которому отводится роль пускового механизма. При этом в них говорится о наличии повышенной экспрессии высокоаффинных эстрогенорецепторов для тучных клеток мочевого пузыря у пациенток с ИЦ и о наличии в 40% случаев пременструальных расстройств. Мастоцитоз обнаруживается у 30–65% пациенток с ИЦ [7], причем из-за различий в методах исследования отмечается лишь в нескольких работах [2].

Об аутоиммунных заболеваниях свидетельствуют частое появление аллергий (40–80% всех случаев) и частота хронических воспалительных заболеваний кишечника (в 100 раз чаще, чем среди общего населения), ревматических заболеваний (фибромиалгия) и коллагенозов (Lupus erythematodes).

Демонстративно в этом отношении одно из клинических наблюдений. Молодая женщина, страдающая тяжелыми проявлениями ИЦ (частота мочеиспусканий достигала 80 раз в сутки, выраженные боли над лоном и стерильные анализы мочи), была вынуждена по ряду причин расторгнуть брак с мужем. Как только прекратились

половые контакты, все проявления ИЦ исчезли. Вероятно, устранение неизвестного иммунологического фактора способствовало полному самопроизвольному излечению пациентки.

Следующим патогенетическим фактором в качестве гипотезы выдвигают гипокалиевую мочу, которую можно воспроизвести в качестве экспериментальной модели ИЦ. Предполагаемым звеном в патогенетическом становлении ИЦ называют персистирующую вирусную инфекцию спинного мозга, протекающую с обязательной стимуляцией нервных волокон в стенке мочевого пузыря. В этой связи нейровоспалительным и аутоиммуннологическим расстройствам придается значение решающим факторам в патогенезе ИЦ, причем тучные клетки расцениваются как «исполнители» и регуляторы каскада этих взаимозависимых процессов [8]. В более ранних исследованиях придавалось значение ишемическим процессам в малом тазу с недостаточным кровоснабжением тазовых органов, включая и мышечные образования тазового дна.

Helicobacter pylori идентифицирован как возбудитель хронического гастрита. Он может быть и патогенетическим фактором ИЦ, поэтому следует проводить биопсию мочевого пузыря при известном ИЦ. До сих пор биопсии для *Helicobacter*-ДНК были негативными, хотя явно прослеживаются аналогии с хроническим гастритом. Оба органа — и мочевой пузырь и желудок — являются трубчатыми образованиями, признаки заболевания которых и болезненные проявления идентичны. Поэтому оправдан поиск необычных возбудителей. Так, при исследовании 15 пациентов с ИЦ с помощью теста *Campilobacter*-подобных организмов из биопсийной стенки мочевого пузыря у 5 из них выделен *Helicobacter pylori* [9]. Дальнейшие исследования возможно прольют свет на инфекционную природу ИЦ.

Диагноз. Течение ИЦ характеризуется длительным анамнезом, и сопровождается эпизодами рецидивов, повторяющихся с различной продолжительностью во времени. Заболевание носит мультифакториальный характер, сопровождается жгучей болью над лоном, усиливающейся при наполнении мочевого пузыря, неотложными позывами с дневным учащением и никтурией при отсутствии воспалительных изменений в моче. Периоды обострений протекают в отсутствие специфических, идентифицированных причин, и диагноз основывается в основном на клинических проявлениях в отсутствие патологических признаков. Со времени появления начальных симптомов до установления диагноза может пройти от нескольких месяцев до десятка лет. Однако для их исключения необходимо применить ряд урологических методов — цистоскопию, ультрасонографию, уродинамику. В большинстве стран специалисты используют систему критериев, позволяющих включить их в качестве наиболее вероятных и характерных

для ИЦ (NIDDK и ИИ, 1987/1988). Диагностические и исключающие критерии ИЦ (по А. Loch, U. Stein, 2004, с модификацией):

Критерии включения:

Категория А — минимум двукратное цистоскопическое исследование, позволяющее обнаружить:

диффузные грануляции (более 10 в квадрате) по крайней мере в трех квадратах;
классическую язву Гуннера.

Категория Б — минимум двукратное клиническое исследование, позволяющее доказать:

ассоциированные с мочевым пузырем боли;
неудержимые позывы к мочеиспусканию.

Категория С — боли в проекции мочевого пузыря или персистирующие позывы к мочеиспусканию.

Критерии исключения:

Абсолютные

емкость мочевого пузыря > 350 мл;
отсутствие выраженных позывов при быстром наполнении мочевого пузыря;

наличие фазовых сокращений детрузора;

отсутствие никтурии;

менее 8 мочеиспусканий в день;

активный герпес гениталий;

химический цистит;

tbc мочевого пузыря;

лучевой цистит;

опухоли мочевого пузыря.

Относительные

проблемы с мочеиспусканием < 9 месяцев;

ответ на лечение антихолинергиками, антибиотиками, спазмолитиками;

бактериальный цистит/простатит в последние 3 мес;

камни Н/З мочеточника, мочевого пузыря;

опухоли матки, влагалища, уретры;

дивертикулы уретры;

вагинит;

возраст < 18 лет.

Ретроспективная оценка собственных наблюдений показывает, что только около 70% пациентов вначале заболевания имеют специфические симптомы заболевания ИЦ, из них у 36% они соответствуют всем критериям. Начало заболевания охватывает нередко большой период — как минимум до обоснованного диагноза проходит 5 лет. Диагноз ИЦ у мужчин оказывается намного сложнее и запаздывает как минимум на 2 года. Для установления диагноза необходим прежде всего гибкий подход с применением диагностических критериев и исключение аналогичных или идентичных заболеваний. Это касается таких состояний, как терапевтический устойчивый «раздраженный» мочевой пузырь, синдром срочных и учащенных позывов, наличие уретральных болей (уретральный синдром), хронический неспецифический цистит.

Возраст пациентки, функциональная емкость мочевого пузыря и продолжительность заболе-

вания должны быть критически оценены в совокупности с ургентным учащенным мочеиспусканием, никтурией и болью в проекции мочевого пузыря с целью облегчить распознавание ранних форм ИЦ. Ряд авторов утверждают, что наличие и одного из трех названных симптомов может быть основанием для установления этого загадочного заболевания [10]. Какие же четкие диагностические критерии можно рекомендовать для подтверждения диагноза ИЦ?

Подтверждающим «инструментом» является дневник мочеиспускания. Это простой тест, но он тяжело приживается на практике. Его оценка ведущих симптомов может дать представление о том, что нет ночи без никтурии; интервал между каждым актом мочеиспускания менее двух часов; функциональная емкость мочевого пузыря составляет менее 300 мл.

Опросник шкалы симптомов дает возможность определить их выраженность и избрать правильное направление на пути постановки адекватного диагноза. Помимо оценки выраженности симптомов, следует оценить динамику успешности лечения. Конечно, такие приемы служат лишь в качестве ориентиров.

Приемы объективного исследования, включая влагалитное, а также ультразвуковой мониторинг, оказывают ощутимую помощь в постановке диагноза. При исследовании мочи необходимо принять во внимание наличие воспалительных клеток, бактерий, грибков и дегенеративных клеток. Приблизительно 1/5 всех пациенток имеют сопутствующую бактериальную инфекцию, которую необходимо ликвидировать приемом антибактериальных средств. Вопрос о том, является ли частота рецидивирующей бактериальной инфекции среди пациенток с ИЦ большей, чем в общей популяции женщин, дискутируется.

Вместе с тем эпизодически обнаруживаемое вначале острое, а позже и хроническое воспаление мочевого пузыря с временным улучшением в результате проводимого лечения может длительное время вводить в заблуждение относительно истинной природы заболевания. Такой же Wash-out-Effects (эффект неудач) отмечается при курсах лечения уретральной или генитальной инфекции.

Употребление ряда пищевых продуктов (например, кофе, цитрусовых) может усилить проявления ИЦ. Многие пациентки отмечают обострение симптомов при физических или психических стрессах. Эритроциты обнаруживаются в 40% случаев при ИЦ, однако они обладают незначительной специфичностью. Чувствительными и специфичными для ИЦ должны быть следующие факторы: антипролиферативный, эпидермальный фактор роста, а также гепаринсвязанный фактор роста. Специфичность и чувствительность этих маркеров в моче подтверждена американской группой по изучению ИЦ, причем у женщин они были в большей степени положительными, чем у муж-

чин [11]. Мужчины с хроническим простатитом, напротив, были маркернегативными.

Простое применение ИЦ-специфических маркеров мочи в клинической практике крайне желательно, поскольку позволяет предположить корреляцию между их наличием, характерной цистоскопической картиной и биопсией. Все проводимые исследования дают основание судить о наличии ИЦ, однако окончательно установить диагноз можно только после получения зеркального отражения мочевого пузыря, что достигается при его растяжении под наркозом. Перед началом исследования часто оказываются незаметными изменения на слизистой мочевого пузыря, и единственным специфическим признаком ИЦ является язва Гуннера, наличие которой обнаруживается не более чем у 10% пациентов с ИЦ.

Гидродистензия, как правило, обеспечивает постановку диагноза, лечебный режим, адекватное и целенаправленное проведение биопсии.

Процедура способствует увеличению емкости мочевого пузыря, которая, как известно, снижена в запущенных случаях.

Гидравлическое растяжение проводится в два этапа:

1-й этап — обзорная цистоскопия: измеряется емкость мочевого пузыря, обычно уменьшенная у таких пациентов, она составляет 200–250 мл. Более чем у половины пациенток опытный специалист обнаруживает белесоватые участки небольших размеров, рассеянные на поверхности слизистой. Иногда имеет место выраженная гиперемия в результате усиления сосудистого рисунка в области шейки мочевого пузыря;

2-й этап — собственно гидравлическое растяжение.

Находящейся под внутривенным наркозом пациентке медленно вводится стерильный раствор фурацилина до максимального объема. Предельно допустимым является 800–1000 мл под давлением не выше 80 см вод. ст. Соблюдая осторожность, нужно стремиться не вызвать разрыв стенки мочевого пузыря. Уретра плотно прижимается к введенному катетеру во избежание утечки жидкости. Через 3–5 минут раствор эвакуируют, оставив 250–300 мл, и при данной емкости осуществляют повторную цистоскопию. Если имеет место ИЦ, обнаруживаются петехиальные кровоизлияния, количество которых составляет от 10 до 20 в п/зрения. У большинства пациенток слизистая имеет вид «поджаренной на сковородке». Завершающим этапом исследования является биопсия стенки с захватом мышечного слоя.

Наблюдающиеся изменения делают наличие ИЦ наиболее вероятным, однако не абсолютно достоверным. Системная пробная биопсия с захватом мышечного слоя с последующим гистологическим исследованием не только исключает *carcinoma in situ*, но и позволяет получить доказательство гистоморфологических признаков ИЦ и обосновать возможную целенаправленную терапию.

К характерным изменениям, наряду с выраженным отеком слизистой оболочки, денудацией эпителия, воспалительными инфильтратами и интер- и интрафасциальным отеком, относятся инфильтрация тучными клетками и пролиферация нервных волокон в детрузоре. В наших исследованиях, в случаях ИЦ обнаруживаются почти одинакового размера тучные клетки и разрывы нервных волокон в различных участках мочевого пузыря, из которых взята биопсия.

Тучные клетки не являются показателями наличия ИЦ, им отводится роль исполнителей и регуляторов иммунологических и нейровоспалительных процессов.

Гистологические изменения, обнаруженные в мочевом пузыре страдающих ИЦ, отчетливо подтверждают различия у лиц с неодинаковыми типами болезни, однако четких и специфических гистологических особенностей для этого заболевания не существует.

Методы и способы диагностики, применяемые при подозрении на ИЦ, можно разделить на обязательные (облигатные) и дополнительные (факультативные).

Обязательные

оценка жалоб и сбор анамнеза. Желательны сведения из дневника мочеиспускания;

определение частоты приступов боли и неотложных позывов;

анализ мочи и результаты посевов на микрофлору;

наличие бактерий, передающихся половым путем (гонорея, хламидии, трихомонады, микоплазмы);

наличие остаточной мочи, определяемой УЗИ; физикальное исследование, включая гинекологический и неврологический статус;

исключение *tbc*-инфекции;

цистоскопия (под наркозом с гидродистензией как заключительный прием).

Дополнительные

урофлоуметрия;

выделительная урография;

почечная сонография;

тест с хлоридом калия;

биопсия уротелия во время цистоскопии.

Дифференциальный диагноз. С помощью простых методов и приемов можно провести дифференциальную диагностику с большой степенью достоверности. Патологические состояния, с которыми приходится дифференцировать ИЦ, и необходимые методы исследований приведены в таблице.

Лечение. Повышение эффективности лечения ИЦ должно осуществляться путем разработки и усовершенствования методов клинической и эндоскопической диагностики. Лучшее понимание целесообразности использования и эффективности новых терапевтических средств и мето-

Дифференциальный диагноз интерстициального цистита

Патологические процессы, исключющие ИЦ	Необходимые виды исследований
Злокачественные заболевания уrogenитального тракта	УЗИ, цитология мочи, уретроцистоскопия, гинекологическое обследование
Туберкулез мочевой системы	3-кратное исследование утренней мочи
Хламидии, уреоплазмы, микоплазменная инфекция	Исследование мазка мочи
Цистит после химиотерапии	Анамнез
после лучевой терапии	Анамнез
Дивертикул уретры	Уретроскопия, осмотр, ретрография, влагалищное исследование, пальпация
Гинекологические воспаления, эндометриоз	pH-влагалищной среды
Детрузорная гиперактивность с учащенными позывами	Анамнез, шкала симптомов, отсутствие болей
Уролитиаз	Рентген
Хронический бактериальный простатит	Идентификация возбудителей из секрета простаты

дов осуществляется с учетом физиологических и анатомических основ. Основные цели лечения следующие:

восстановление нормального акта мочеиспускания;

полное устранение боли в области мочевого пузыря;

увеличение емкости мочевого пузыря.

Трудность лечения ИЦ состоит в том, что для него нельзя подобрать одноплановых рекомендаций. Мишенью для применения антимиокарбиновых препаратов являются мускариновые рецепторы, посредством которых осуществляется блокирование пресинаптического разрушения ацетилхолина.

Распознавание ИЦ в ранней стадии позволяет в большинстве случаев добиться успеха и в терапии. В последующем необходимо продолжить медикаментозное лечение для закрепления успеха. При медикаментозном лечении, идет ли речь об оральном либо внутривезикулярных инстилляциях, нельзя ожидать успеха незамедлительно — он может быть достигнут через несколько месяцев.

Неясность этиологии и патогенеза делает невозможным каузальное лечение ИЦ. Как дискутируются многие возможные причины ИЦ, так и предлагаются многочисленные виды его терапии. Помимо гидродистензии мочевого пузыря, практикуется назначение антифлогистиков, иммуносупрессоров и субстанций для восстановле-

ния повреждений слизистой мочевого пузыря до интравезикального применения иммуностимулирующих субстанций. О многочисленности методов лечения говорит хотя бы тот факт, что E. Rovner et al. [12] использовали у 581 пациентки 183 различных терапевтических способа. Большинство пациентов, изнемогая от частых и болезненных актов мочеиспускания, никтурии и болей, упорно высказывают разочарование всеми видами лечения, что красноречиво свидетельствует об отсутствии надежного вида терапии.

Виды лечения определяются простой классификацией ИЦ, предусматривающей выделение двух категорий заболевания: «классическое» (наличие язвы Гуннера – 5–20% пациентов) и «неязвенное». Оба вида диагностируются по результатам цистоскопии.

Виды лечения ИЦ следующие: оральная терапия, интравезикальная терапия, нейромодуляция, хирургические методы.

Терапия ИЦ. Орально-системная: анальгетики и анестетики, антигистаминные препараты, антиаллергики, антидепрессанты, иммуносупрессоры, натриумпентозанполисульфат, L-аргинин, простагландины. **Интравезикальная:** инъекции БЦЖ, хондроитинсульфат, диметилсульфоксид, гепарин, гиалуроновая кислота, натриумпенхозансульфат, гидродистензия + инъекции ботулинового токсина.

Рассмотрим эффективность отдельных препаратов.

Оральная терапия. Антигистаминики. Гистамин, являющийся субстанцией тучных клеток, обладает способностью индуцировать боль, вызывает расширение сосудов и гиперемию. Инфильтрация и активация тучных клеток в стенке мочевого пузыря играет ведущую роль в патогенезе ИЦ, в связи с этим рациональность использования антигистамиников не вызывает сомнений.

К числу таких препаратов относится *гидроксизин*, гетероциклический пиперазин антагонист-1 гистаминовых рецепторов.

T. C. Theoharides и G. R. Sant [13] сообщают, что в группе из 90 пациентов у 40% удалось полностью редуцировать симптомы, назначая препарат по 25–75 мг в день на протяжении 3 месяцев. Несколько позже были подтверждены благоприятные результаты [14].

Циметидин – антагонист 2-гистамина, применяется по 300 мг 3 раза в день. Отчетливо снижает частоту дневных и ночных мочеиспусканий, устраняет надлобковую боль [15]. Антидепрессант обладает центральной и периферической активностью, блокирует активный транспорт в окончаниях пресинаптических нервов и оказывает седативный эффект.

Амитриптилин (элавил, эндер) – один из высокоэффективных антидепрессантов. Обладает центральной и периферической антихолинергической активностью вследствие седативного антигистаминного эффекта, ингибируя серотонин и норэпинефрин. Дневная доза 25–100 мг

отчетливо уменьшает боль и императивные позывы [16]. Заметно увеличивается емкость мочевого пузыря.

L-аргинин – окись азота, являющаяся продуктом синтетазы оксида азота, повышает релаксацию гладких мышц. Снижение активности фермента нитрикоксидсинтетазы обнаруживается в моче больных ИЦ.

При взаимодействии аминокислоты L-аргинин с нитрикоксидсинтетазой образуется D-цитруллин и окись азота. Последняя вместе с гуанинилциклазой увеличивает продукцию циклического гуанозинмонофосфата, способствующего релаксации гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Назначается аминокислота L-аргинин в дозе от 1,5 до 2,5 г в день на протяжении 3 месяцев. Лечебный эффект усиливается поддерживающими мерами, в том числе и физиотерапевтическими методами. Весьма ценным является метод мануальной терапии, основная концепция которого состоит в том, что точки миофасциального треугольника дна таза являются не только источником боли, но также могут вызывать нейрогенное воспаление пузыря и таким образом стимулировать развитие заболевания. Степень напряженности и чувствительности, податливости и упругости мышц и связок определяется путем бимануального исследования у женщин латеральнее уретры и в области лобково-копчиковых мышц у мужчин. Легкими массирующими движениями один-два раза в день удается уменьшить тонус этих мышц и связок, что ведет к восстановлению сократимости детрузора.

Пентозанполисульфат. Доказано, что гликозаминогликан является составной частью нормального эпителия мочевого пузыря и своеобразным протектором, предохраняющим детрузор от проникновения компонентов мочи. Согласно существующей гипотезе, при ИЦ целостность гликозаминогликана нарушается, что ведет к диффузным изменениям в пузырной стенке [17]. Пентозанполисульфат – синтетический сульфатный полисахарид – при оральном приеме экскретируется с мочой и, корректируя гликозаминогликановый слой, устраняет возникший дефект. Рекомендуемая доза 100 мг в день оказалась не столь эффективной, как ожидали, поэтому ее увеличили до 300–400 мг. У 62 пациентов, на протяжении 4 месяцев принимавших препарат в увеличенной дозе, получены удовлетворительные результаты [18]. У 50% уменьшилась частота мочеиспускания, исчезла никтурия, неотложные позывы и боль. Однако в дальнейших клинических наблюдениях столь обнадеживающие результаты не подтвердились [19], несмотря на увеличение ежедневной дозировки до 600 мг и даже до 900 мг в сутки в наблюдениях за 380 пациентами, лечившимися в течение 32 недель.

В качестве оральной терапии используются ряд препаратов, в частности направленных на иммуносупрессию, – метотрексат, преднизолон,

циклоспорин, или в качестве антагонистов кальциевых каналов — нифедипин. Последний ведет к расширению микрососудистого русла и увеличению кровотока в мочевом пузыре [20].

В лечении ИЦ использовались, и небезуспешно, многие субстанции с аргументированными обоснованиями. Так, в качестве усиливающего и регулирующего цитопротективную функцию уротелиальной слизистой использовался аналог простагландина — мезопростол. Мезопростол укрепляет барьерную функцию путем повышения внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, входящего в состав гликозаминогликанового слоя. Успех такого лечения сохранялся у 56% пациентов на протяжении 3 месяцев и у 48% — в течение 9 месяцев [21].

Интравезикальная терапия. Большинство специалистов, пытающихся найти рациональные способы лечения ИЦ, считают внутрипузырные манипуляции и инстилляцию лекарственных средств ключом к решению этой сложной проблемы. Одним из действенных способов является *пролонгированная гидродистензия*. В качестве патофизиологических механизмов, ликвидирующих симптомы ИЦ, приводятся: ишемический некроз сенсорных нервов в пузырной стенке, что ведет к редукции учащенного мочеиспускания, понижение уровня гепаринсвязанного эпидермального фактора, обуславливающего снижение антипролиферативной активности и повышение микроваскуляризации пузырной мышцы [22–26]. Пролонгированная гидродистензия осуществляется путем трех или четырех 30-минутных сеансов, проводимых с 5-минутным интервалом.

Эффективны инстилляцией диметилсульфоксида (димексида) в качестве 50%-ного раствора 1–2 раза в неделю на протяжении 4–8 курсов. Количество вводимого раствора — 50 мл.

Инстилляцией гепарина в мочевой пузырь при ИЦ показаны в связи с тем, что препарат восполняет в гликозаминогликановом слое дефицит, поддерживает противовоспалительный эффект, ингибирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов и гладких мышечных волокон.

Хорошие результаты лечения (> 50% успешности) были получены С. L. Parsons et al. [27] в группе из 48 пациентов, которым внутрипузырно вводили 10 тыс. ед. гепарина в течение 3 недель на протяжении 3 месяцев. Положительный эффект сохранялся на протяжении одного года.

Н. С. Куо [28] при лечении 40 пациентов с ИЦ с выраженными симптомами вводил 25 тыс. ед. гепарина в мочевой пузырь еженедельно на протяжении 3 месяцев. У 29 пациентов проявление симптоматики уменьшилось более чем на 50%, исчезла никтурия, емкость мочевого пузыря увеличилась.

Ряд специалистов введение гепарина дополняют терапией димексидом или нейромодуляцией и таким образом проводят мультимодальное лечение.

Введение вакцины БЦЖ. Патофизиологическая гипотеза ИЦ основана на дисрегуляции иммунной системы с отчетливым дисбалансом между Th1 и Th2 клеток. Поскольку БЦЖ-инстилляцией внутрипузырно при поверхностном раке мочевого пузыря стимулируют цитокины Th1, их применение при ИЦ находит много сторонников. Проведя рандомизированное проспективное обследование 30 больных с инстилляцией БЦЖ или плацебо в течение 6 недель с периодом отдаленных наблюдений до 8 месяцев, К. Peters et al. [29] констатировали положительный ответ у 60% из них на введение БЦЖ и только у 27% в группе, получавшей плацебо. Отчетливая редукция отмечена у 89% пациентов на протяжении последующих 27 месяцев. Сопоставительные исследования, проведенные R. Peeker [30] среди 21 больного (11 с классическим (язва Гуннера) и 10 с неязвенным ИЦ), показали, что частота мочеиспусканий снизилась после инстилляций димексида в группе с классическим ИЦ, в то время как инъекции БЦЖ оказались эффективными у пациентов с неязвенным ИЦ.

Гиалуроновая кислота — сульфатный мукополисахаридный компонент гликозаминогликанового слоя с повышенной концентрацией в субэпителиальной соединительной ткани, которая служит своеобразным протектором для пузырной стенки от раздражающих эффектов мочи. Она также является своеобразным иммунным модулятором вследствие образования и синтеза свободных радикалов [31–33]. Внутрипузырная доза составляет 40 мг еженедельно в течение 4 недель и используется у пациентов, рефрактерных к ранее проводимому лечению ИЦ. Эффективность лечения после инстилляций повышается на протяжении 12 недель и сохраняется на уровне 71% в течение 20 недель. Признаки токсичности не зарегистрированы [34].

Хлорпактин — микстура, состоящая из гипохлоровой кислоты и содового раствора додецилбензойной кислоты. Сульфоновая кислота препятствует пенетрации возможных микробов внутрь стенки мочевого пузыря [35], одновременно убивая бактерии. Е. М. Messing и Т. А. Stamey [36] провели лечение 52 пациентов, вводя в мочевой пузырь 0,4%-ный раствор хлорпактина под давлением 10 см вод. ст. и общей анестезией с месячной паузой после первых двух инстилляций. Положительный субъективный ответ отмечен у 72% пациентов.

G. R. Sant и D. R. La Rock [35] отметили уменьшение симптомов на 50–60% и глобальное улучшение у 60 пациентов после лечения 0,4%-ным хлорпактином. Одним из противопоказаний к лечению этим препаратом является пузырно-мочеточниковый рефлюкс из-за опасности уретерального фиброза в последующем.

Резинифератоксин — ваниллоидный нейротоксин, который является эффективным агентом, десенсибилизируя пузырные С-волокна, тем са-

мым устраняя боль, уменьшая частоту мочеиспускания и позывы. Вводится внутривезикулярно по 10, 50, 100 г/моль в 3, 5 или 10 мл физраствора. Положительное влияние связано, по-видимому, с отчетливым воздействием на эфферентные капсаицинчувствительные нервные окончания и купирование нейрогенного воспаления, причем с повышением дозы заметно снижается боль, сохраняются безопасность и переносимость.

Азотнокислородное серебро. Одним из наиболее давних средств, применявшихся внутривезикулярно у пациентов с «классическим» ИЦ для ликвидации язвы Гуннера, являются инстилляции азотнокислого серебра. Вводится 2%-ный раствор по 20 мл ежедневно или через день и максимально удерживается в мочевом пузыре. Нами отмечена 65%-ная редукция симптомов, причем в 20% случаев язвы зарубцевались. Столь простой и эффективный метод позволяет рекомендовать его в амбулаторной и стационарной практике. Аналогичные данные получили С. Р. De Juana и J. С. Everett [37].

Внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина А (БТ-А). Прологом к применению БТ-А для снятия поведенческой симптоматики явились разительные результаты у пациентов с повреждениями позвоночника [38] и гиперактивного мочевого пузыря [39]. Основной принцип действия БТ-А при ИЦ основан на эффекте снятия явлений спастичности, присущих данному заболеванию. Это достигается путем ингибции ацетилхолинового высвобождения в пресинаптическом нейромышечном соединении. Антиноцицептивный эффект БТ-А выражен довольно отчетливо. С. Р. Smith et al. [40] первыми поделились опытом внутривезикулярных инъекций БТ-А в лечении ИЦ. Они сообщили об опыте лечения 13 пациентов, которым инъецировали от 100 до 200 ЕД БТ-А и получили хорошие результаты на протяжении 3 месяцев у 71 и 69% соответственно. Скромный опыт не позволяет пока сделать окончательные выводы.

Заслуживает одобрения новый подход, а именно комбинация внутривезикулярных инъекций БТ-А и гидродистензии. Основываясь на опыте лечения 19 пациентов (14 женщин и 5 мужчин), Н. Т. Lui и Н. Сh. Куо [41] отметили отчетливый эффект у всех. Вначале проводились инъекции БТ-А в дозировке от 100 до 200 ЕД, что вело к исчезновению болей в результате блокирования биосинтеза фактора роста нервов. Сопутствующее нейрогенное воспаление ведет к разрушению субстанции Р, необходимой для восстановления этих факторов. Спустя две недели под общим обезболиванием проводится гидродистензия, способствующая окончательной гибели нервных формирований.

Для обезболивающей терапии при незначительных и умеренных болевых проявлениях можно использовать парацетамол, метамизол, ибупрофен и другие нестероидные периферически обезболивающие средства. Из группы антидепрессантов назначают amitриптилин, а также

антигистаминовые препараты. При выраженных болях регулярно дают опиоиды. При отсутствии ответа и при продолжающихся болях можно использовать нестероидные антиревматики в сочетании с тяжелодействующими гидроморфином или оксикодоном. При невыносимых болях следует прибегнуть к скорпомощным опиоидам в кратковременно действующей форме. Дозировка должна быть 5–15% 24-часовой медикации.

Рекомендуется обязательное участие в лечении терапевта, занимающегося болями, для индивидуального подбора эффективных лекарств. В отдельных случаях приходится прибегнуть к удалению мочевого пузыря и замене его кишечным трансплантатом.

Методы хирургического лечения. К ним относятся:

- крестцовая нейромодуляция, позволяющая ингибировать соматическую трансмиссию на мочевой пузырь;
- трансуретральная резекция;
- лазерная фульгурация;
- цистэктомия с формированием кишечного резервуара;
- замещение мочевого пузыря после его резекции;
- отведение мочи.

Перечисленные методы показаны тяжелобольным, у которых ИЦ оказывается рефрактерным к большинству консервативных мероприятий [41].

Несмотря на прогресс в лечении, всегда имеются пациенты, у которых периодически возникающие беспокойства считаются недостаточно устраненными. Единственной возможностью для них является стационарное лечение в специализированной клинике, где занимаются проблемами ИЦ и где во многих случаях имеются возможности устранить рецидивирующие расстройства и добиться отчетливого улучшения. Общепринятой схемы для реабилитации пациенток с ИЦ не существует, поскольку многие из них в предшествующие периоды лечились многими методами, но безуспешно.

После всестороннего обследования, а также проверки общего состояния составляется индивидуальный план дальнейшей диагностики и терапии. Во время пребывания в клинике проводится регулярная оценка эффективности предлагаемых мероприятий (оценка течения заболевания с особыми данными и выраженности болевого синдрома, протокол мочеиспускания и прямая оценка пациента).

При необходимости разрабатывают варианты оказания дополнительной помощи.

Наряду с улучшением качества жизни, в период реабилитации уделяется особое внимание возможности восстановления или сохранения работоспособности. Несмотря на многочисленность, в том числе отчасти инвазивные методы терапии, в большинстве случаев не удается добиться полной редукции симптоматики.

Стандартного, всеми признанного и окончательно принятого алгоритма лечения не существует. Лечение ИЦ должно быть индивидуальным, продолжительным и терпеливым. При его проведении необходимо учитывать особенности клинического течения заболевания у каждого больного, принимая во внимание специфическую особенность заболевания и прежде всего социальное окружение пациентки, а также сопоставлять проводимую терапию с индивидуальной терапевтической концепцией.

Своевременное выявление пациенток с подозрением на ИЦ и направление их в специализированные центры в период между подтверждением диагноза и терапевтическим успехом укорачивает течение заболевания и помогает улучшить его прогноз, исключая прогрессирование.

Обилие методов лечения ИЦ, само название которого указывает на возможную воспалительную природу заболевания, для чего однако не хватает документальных доказательств, порождает уверенность в возможности скорого и полного его излечения.

Литература

1. *Leppalanti M., Tammela T. L., Auvinen A.* Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women // *J. Urol.*— 2002.— Vol. 168 (1).— P. 139–141.
2. *Loch A., Stein U.* Interstitielle Zystitis // *Urologe (A).*— 2004.— Vol. 43.— P. 1135–1146.
3. *Warren J. W.* Interstitial cystitis as an infections disease // *Urol. Clin. Nort. Am.*— 2004.— Vol. 27.— P. 31–39.
4. *Van Ophoven A., Oberpening F.* Interstitial Zystitis // *Der Urologe.*— 2006.— Vol. 45.— P. 451–456.
5. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in managed care population / *J. Q. Clemens, R. T. Meenan, M. C. Rosetti et al.* // *J. Urol.*— 2005.— Vol. 173 (1).— P. 98–102.
6. Prevalence of clinically confined interstitial cystitis in women / *M. Leppilanti, J. Sabraren, T. Tammela et al.* // *J. Urol.*— 2005.— Vol. 174 (2).— P. 581–583.
7. *Marshall K.* Interstitial cystitis: understanding the syndrome // *Alternative Med. Rev.*— 2003.— Vol. 8(4).— P. 426–437.
8. *Theoharides T. C., Cochrane D. E.* Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress // *J. Neuroimmunol.*— 2004.— Vol. 146 (1–2).— P. 1–12.
9. Incidence of *Helicobacter pylori* in patients with interstitial cystitis / *A. Hag, S. Mattocks, L. Wong et al.* // *Eur. Urol.*— 2001.— Vol. 40.— P. 652–654.
10. *Driscoll A., Teichman J.* How do patients with interstitial cystitis present? // *J. Urol.*— 2001.— Vol. 166.— P. 2118–2120.
11. Antiproliferative factor, heparinbinding epidermal growth factor and epidermal growth factor in men with interstitial cystitis versus chronic pelvic pain syndrome / *S. Keay, C. O. Zhang, T. Chai et al.* // *Urology.*— 2003.— Vol. 63 (1).— P. 22–26.
12. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base experience / *E. Rovner, K. J. Propert, C. Brensinger et al.* // *Urology.*— 2000.— Vol. 56 (6).— P. 940–945.
13. *Theoharides T. C., Sant G. R.* Hydroxycine therapy for interstitial cystitis // *Urology.*— 1997.— Vol. 49.— P. 108–110.
14. *Sant G. R.* A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxycine in patients with interstitial cystitis // *J. Urol.*— 2003.— Vol. 170.— P. 810–815.
15. *Thilagarajah R., Witherow R. O., Walker M. M.* Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial // *B. J. U. Int.*— 2001.— Vol. 87.— P. 207–212.
16. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis / *A. Van Ophoven, S. Pokupic, A. Heinecke et al.* // *Urol.*— 2004.— Vol. 172.— P. 533–536.
17. *Hurst R. E.* A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans of the bladder uroepithelium in interstitial cystitis // *Urology.*— 1996.— Vol. 48.— P. 817–821.
18. *Parsons C. L., Mulholland S. G.* Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfat // *J. Urol.*— 1987.— Vol. 138.— P. 513–516.
19. *Nickel J. C.* Randomized, double-blind, ctose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis // *Urology.*— 2005.— Vol. 65.— P. 654–658.
20. *Fleischmann J. D.* Clinical and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis // *J. Urol.*— 1991.— Vol. 146.— P. 1235–1239.
21. *Kelly J. D.* Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis // *Eur. Urol.*— 1998.— Vol. 34.— P. 53–56.
22. *Chai T. C.* Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis // *J. Urol.*— 2002.— Vol. 163.— P. 1440–1444.
23. *Rosamilia A.* Bladder microvasculature and the effects of hydrodistension in interstitial cystitis // *Urology.*— 2001.— Vol. 57.— 132 p.
24. *Dunn M.* Interstitial cystitis, treated by prolongen bladder distension // *Br. J. Urol.*— 1997.— Vol. 49.— P. 641–645.
25. *McCahy P. J., Styles R. A.* Prolonged bladder distension: experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis // *Eur. Urol.*— 1995.— Vol. 28.
26. *Glemain P.* Prolonged hydrodistension of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year // *Eur. Urol.*— 2002.— Vol. 41.— P. 79–84.
27. *Parsons C. L., Tatsis V.* Prevalence of interstitial cystitis in young woman // *Urology.*— 2004.— Vol. 64 (5).— P. 866–870.
28. *Kuo H. C.* Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis // *J. Formos. Med. Assoc.*— 2001.— Vol. 100.— P. 309–314.
29. The efficacy of intravesical tice strain baccillus

- Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial / K. Peters, A. Diokno, B. Steiner et al. // J. Urol.— 1997.— Vol. 157.— P. 2090–2094.
30. *Peeker R.* Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease // J. Urol.— 2002.— Vol. 167 (6).— P. 2470–2472.
 31. *Buckley M. S.* Characterization and immunohistochemical localization of the glycoconjugates of the rabbit bladder mucosa // Arc. Biochem. Biophys.— 1996.— Vol. 330.— P. 163–173.
 32. *Hurst R. E.* Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface // J. Urol.— 1987.— Vol. 138.— P. 433–437.
 33. *Erickson D. R.* Increased urinary hualoronic acid and interstitial cystitis // L. Urol.— 1998.— Vol. 160.— P. 1282–1284.
 34. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis / A. Morales, L. Emerson, J. C. Nickel et al. // J. Urol.— 1996.— Vol. 156.—P. 45–48.
 35. *Sant G. R., La Rock D. R.* Standard intravesical therapies for interstitial cystitis // Urol. Clin. North. Am.— 1994.— Vol. 21.— P. 73–83.
 36. *Messing E. M., Stamey T. A.* Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment // Urology.— 1978.— Vol. 12.— P. 381–392.
 37. *De Juana C. P., Everett J. C.* Interstitial cystitis: experience and review of recent literature // Urology.— 1977.— Vol. 10.— P. 325–329.
 38. *Schurch B., Schmid D. M., Knapp P. A.* Neue Aspekte in der Behandlung der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mittels Botulinum – Toxin A // Akt. Urol.— 1999.— Vol. 30.— P. 310–316.
 39. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injection into the detrusor muscle for uronary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity / A. Reitz, M. Stohrer, G. Kramer et al. // Eur. Urol.— 2004.— Vol. 45.— P. 510–515.
 40. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating intstitial cystitis / C. P. Smith, P. Radziszewski, A. Borkowski et al. // Urology.— 2004.— Vol. 64.— P. 871–875.
 41. *Lui H. T., Kuo H. Ch.* Intravesical botilinum toxin-A injections plus hydrodistension canreduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis // Urology.— 2007.— Vol. 70.— P. 463–468.

Поступила 06.12.2008