

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЦИСТИТА

Многие больные, страдающие интерстициальным циститом, длительно наблюдаются различными специалистами — урологами, гинекологами, терапевтами с диагнозом «хронический цистит», «гиперактивный мочевого пузыря» или «хронический простатит» у мужчин. В настоящее время в диагностике ИЦ/СБМП широко используют критерии исключения, предложенные в 1988 г. Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и заболеваний почек Национального института здоровья США. Лечение ИЦ/СБМП требует комплексного подхода с применением различных средств, воздействующих на разные звенья патогенеза развития и течения болезни, и включает в себя как консервативные, так и хирургические методы и начинается с последовательного применения различных средств терапии.

Ключевые слова: интерстициальный цистит, мочевого пузыря, тучные клетки, никтурия, кортикостероиды, иммунодепрессанты, антибиотики

Интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП) является хроническим прогрессирующим заболеванием мочевого пузыря, которое манифестирует болями в области мочевого пузыря, частым мочеиспусканием с urgenными позывами и никтурией. С течением времени заболевание приводит к тяжелым осложнениям, резко снижая качество жизни больных и приводя к их инвалидизации.

К сожалению, многие больные, страдающие ИЦ/СБМП, длительно наблюдаются различными специалистами — урологами, гинекологами, терапевтами с диагнозом «хронический цистит», «гиперактивный мочевого пузыря» или «хронический простатит» у мужчин. Больные длительное время принимают без эффекта множество лекарственных препаратов, в т.ч. антибактериальных или блокаторов М-холинорецепторов, подвергаясь инстилляциям в мочевой пузырь различными средствами, не оказывающими специфического влияния на течение заболевания. Часто диагноз у таких больных устанавливается в тот момент, когда уже имеются серьезные осложнения в виде необратимых патологических изменений структуры стенки мочевого пузыря и снижения его емкости и, как следствие, резкое ухудшение качества жизни.

Впервые описательный термин «интерстициальный цистит» был введен Stene в 1887 г. в книге, посвященной болезням женского мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Он использовал термин «интерстициальный цистит», описывая морфологическую картину воспаления, которое «частично или полностью разрушало слизистую мембрану и распространялось в мышечную стенку». В 1913 г. G.Hunner

сообщил о 8 женщинах, в анамнезе которых на протяжении в среднем около 17 лет отмечались боли в области мочевого пузыря, частое мочеиспускание, сопровождающееся urgenными позывами к мочеиспусканию. Он также наблюдал у них наличие язвы слизистой мочевого пузыря, которая в настоящий момент носит его имя. Первое всестороннее сообщение по проблеме данного заболевания было опубликовано J.Hand в 1949 г. В своей публикации автор сообщил о 223 случаях наблюдения данного заболевания (204 у женщин и 19 у мужчин) и, описывая данное заболевание, выделил 3 степени

тяжести интерстициального цистита. У 69% пациентов, как описывает J.Hand, наблюдалась легкая степень тяжести заболевания, и только у 13% имелась 3-я степень тяжести, описанная ранее G.Hunner, которая характеризовалась рубцовыми

изменениями в стенке мочевого пузыря и снижением его емкости [1].

Эпидемиологические данные о распространенности интерстициального цистита, по данным зарубежных источников, варьируют в широких пределах. Одной из первых публикаций, посвященных эпидемиологии ИЦ/СБМП является работа Oravisto K.J., в которой было выявлено, что частота встречаемости ИЦ/СБМП в Финляндии составляет 10,6:100 000 (у женщин с большей частотой — 18,1 на 100 000) [2]. Похожие результаты были получены Bade J.J. и соавт. при проведении исследования по эпидемиологии ИЦ/СБМП в Голландии, по результатам которого частота встречаемости данного заболевания составила от 8 до 16 случаев на 100 000 населения [3]. В более новых публикациях приводятся данные о еще большей частоте встречаемости ИЦ/СБМП: по разным данным, от 50—60 до 306 случаев на 100 000 населения [4, 5]. В публикации Leppilahti M. и соавт., касающейся распространенности ИЦ/СБМП в Финляндии (через 30 лет после опубликования результатов исследования Oravisto K.J.), приводятся данные о диагностированном ИЦ/

■ **Впервые описательный термин «интерстициальный цистит» был введен Stene в 1887 г.**

СБМП у 239 человек на 100 000, при этом, по мнению авторов, число больных, не обращающихся за медицинской помощью, но у которых может быть установлен диагноз ИЦ/СБМП, может достигать 530 человек на 100 000 населения [6]. Такая вариация эпидемиологических данных обусловлена использованием различных критериев при диагностике ИЦ/СБМП. Если Oravisto K.J. и Bade J.J. в своих исследованиях руководствовались данными, полученными при цистоскопии и патогистологическом исследовании биоптатов, то в более поздних работах при установлении диагноза ИЦ/СБМП исследователи руководствовались преимущественно клиническими критериями.

В связи с тем, что под термином «интерстициальный цистит» часто имеются в виду заболевания, которые проявляются клиническими симптомами, характерными для ИЦ/СБМП, но при этом нет объективных признаков заболевания при цистоскопии и патогистологическом исследовании, или они не проводились, Международным обществом по проблемам недержания мочи (International Continence Society, ICS) предложен термин «синдром болезненного мочевого пузыря» (painful bladder syndrome, PBS). В 2006 г. Европейским обществом по изучению интерстициального цистита/мочепузырного болевого синдрома (European Society for the Study on IC/BPS, ESSIC) был предложен таксономически более корректный термин — «мочепузырный болевой синдром» (bladder pain syndrome, BPS) и предложена классификация заболевания в зависимости от проведенного обследования и их результатов (табл. 1) [7].

Термин «интерстициальный цистит» используется конкретно при наличии клинических проявлений заболевания наряду с изменениями слизистой мочевого пузыря, выявленными при цистоскопии и морфологическом исследовании биоптатов стенки мочевого пузыря. Также имеется разграничение ИЦ/СБМП на формы — неязвенную и язвенную (классическую), которая является наиболее тяжелой и встречается приблизительно у 10—20% больных [8].

Несмотря на нарастающий интерес в изучении ИЦ/СБМП, причины развития данного заболевания остаются неизвестными. Термин «интерстициальный цистит» подразумевает наличие хронического воспаления в стенке мочевого пузыря, и большинство теорий патофизиологии течения ИЦ/СБМП включают воспалительный процесс.

Обнаружение большого количества тучных клеток в детрузоре мочевого пузыря, особенно у пациентов с язвенной (классической) формой заболевания, позволяет отводить тучным клеткам одну из ключевых ролей в патогенезе ИЦ/СБМП. Имеется четкая связь между количеством гистамина и числом тучных клеток в различных органах в норме и патологии.

При классической форме ИЦ/СБМП такие симптомы и признаки, как боль, учащенное мочеиспускание, отек, фиброз в собственной пластинке слизистой оболочке мочевого пузыря, возможно, являются следствием выделения медиаторов воспаления тучными клетками. Установлено, что у больных язвенной формой ИЦ/СБМП число

тучных клеток в ткани мочевого пузыря в 10 раз превышает аналогичный показатель у пациентов контрольной группы. Тем не менее, хотя у больных с классической формой ИЦ/СБМП при гистологическом исследовании биоптатов выявляется типичная картина хронического воспалительного процесса, у больных неязвенной формой заболевания, соответствующей другим критериям ИЦ/СБМП, количество тучных клеток, как правило, соответствует нормальным значениям или немного превышает их [1].

Нарушения аутоиммунных регуляторных механизмов также рассматриваются как возможная причина развития ИЦ/СБМП. Данные об эпидемиологии заболевания часто указывают на наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний среди пациентов, страдающих ИЦ/СБМП, особенно у молодых. В пользу данной гипотезы говорит выявляемая лимфоцитарная инфильтрация в гистологических препаратах, а также у некоторых пациентов были выявлены аутоантитела к ядрам клеток [9]. Тем не менее патоморфологические исследо-

■ Термин «интерстициальный цистит» подразумевает наличие хронического воспаления в стенке мочевого пузыря, и большинство теорий патофизиологии течения ИЦ/СБМП включают воспалительный процесс.

Таблица 1. Типы мочепузырного болевого синдрома, диагностируемые путем выполнения цистоскопии с гидробуживанием и биопсией (классификация ESSIC)

		Цистоскопия с гидробуживанием			
		Не проводилось	Изменений не выявлено	Гломеруляции ¹	Гуннеровская язва ²
Гистологическое исследование биоптатов	Не проводилось	XX	1X	2X	3X
	Норма	XA	1A	2A	3A
	Сомнительные результаты	XB	1B	2B	3B
	Положительные результаты	XC	1C	2C	3C

¹ Гломеруляции II—III степени.

² Как при наличии, так и при отсутствии гломеруляций.

вания не дают возможности говорить о том, что ИЦ/СБМП является типичным аутоиммунным заболеванием, т.к. при этом не наблюдаются те изменения, которые характерны для классических аутоиммунных процессов, хотя положительные результаты недавних клинических исследований по использованию циклоспорина у больных ИЦ/СБМП вновь вызвали интерес к аутоиммунной теории развития заболевания [10].

Многие годы одно из ведущих мест в развитии ИЦ/СБМП отводится нарушению целостности уротелия и гликозаминогликанового (ГАГ) слоя слизистой мочевого пузыря. Это приводит к нарушению барьерной функции уротелия и создает условия для проникновения ионов калия и других электролитов из мочи в стенку мочевого пузыря, воздействуя тем самым на болевые нервные окончания и вызывая выраженную боль и местную воспалительную реакцию [1].

Еще одной теорией, не утратившей свое значение в настоящий момент, является инфекционная. Наличие явного инфекционного воспалительного процесса или позитивных результатов бактериологического исследования мочи у пациентов с подозрением на ИЦ/СБМП является критерием исключения. Также существовавшие предположения о наличии специфического агента, ответственного за развитие

ИЦ/СБМП, в ходе многочисленных исследований не подтвердились. Однако было отмечено, что при назначении антибактериальных препаратов больным ИЦ/СБМП, имеющим отрицательные результаты посевов мочи, иногда отмечается определенный положительный эффект по сравнению с контрольной группой [11].

Интересные результаты были получены нами в ходе всестороннего обследования больных ИЦ/СБМП в Клинике урологии и хирургической андрологии РМАПО на базе ГКБ им. С.П.Боткина. У 9 из 14 пациенток с подтвержденным диагнозом ИЦ/СБМП по данным цистоскопии и гистологического исследования и отрицательными результатами посевов мочи на микрофлору при проведении бактериологического исследования биоптатов слизистой мочевого пузыря был получен рост некоторых видов условно-патогенной микрофлоры, часть которой проявляли способность к образованию биопленок (*Staphylococcus* spp., *Kocuria* spp., *Acinetobacter* spp.). Роль данных микроорганизмов в патогенезе ИЦ/СБМП в настоящий момент остается неясной и требует дальнейшего изучения.

Существует также теория нейробиологических механизмов развития ИЦ/СБМП и теория токсических веществ, содержащихся в моче. Данные теории в ходе различных исследований находят как подтверждения, так и опровержения. Относительно новой является теория, связанная с выявленным антипролиферативным фактором, который способен угнетать рост и пролиферацию уротелиальных клеток. Роль данного фактора требует дальнейшего изучения.

Клиническая картина ИЦ/СБМП характеризуется болью в области мочевого пузыря, связанной с его наполнением, частыми позывами к мочеиспусканию в дневное и ночное время, также возможны urgentные позывы к мочеиспусканию. По сути дела, диагноз «интерстициального цистита» является диагнозом исключения, когда не выявлено других причин заболеваний, сопровождающихся подобной клинической картиной, которая довольно неспецифична. В настоящее время в диагностике ИЦ/СБМП широко используют критерии исключения, предложенные в 1988 г. Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и заболеваний почек Национального института здоровья США (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) (табл. 2) [7].

Важным в диагностике ИЦ/СБМП является проведение цистоскопии с биопсией и гидробуживанием мочевого пузыря. Данные манипуляции необходимо выполнять с целью выявления явных диагностических критериев (рис. 1, 2), которые позволяют установить достоверный диагноз ИЦ/СБМП:

- при цистоскопии с гидробуживанием:
 - гломеруляции II—III степени (0 — нормальная слизистая; I — петехии в одном квадранте слизистой; II — большие подкожные кровоизлияния (экхимозы); III — диффузные обширные слизистые кровоизлияния; IV — разрывы слизистой с или без кровотечения и отека) и/или язва Гуннера;

Таблица 2. Критерии для диагностики ИЦ/СБМП (NIDDK)

Достоверный критерий включения

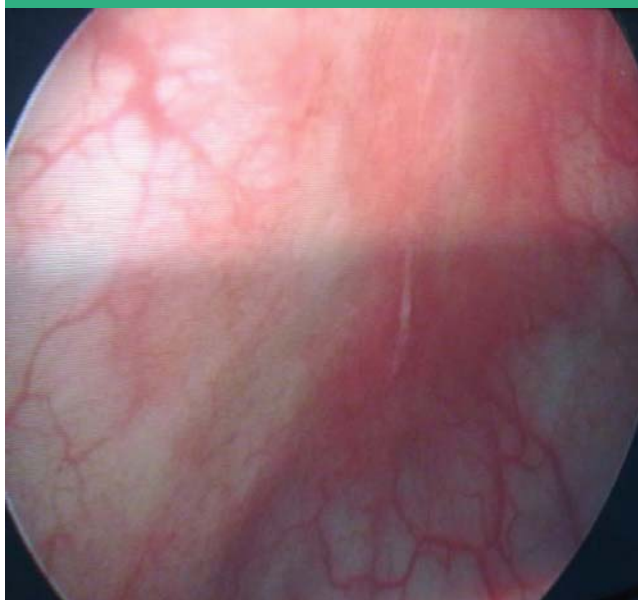
- Наличие язвы Гуннера в мочевом пузыре

Позитивные факторы

- Боль в мочевом пузыре при его наполнении и стихающая при его опорожнении.
- Локализация боли (надлонная область, область таза, уретры, влагалища или промежности).
- Гломеруляции при цистоскопии.
- Снижение эластичности на цистометрограмме

Критерии исключения

- Возраст < 18 лет.
- Доброкачественные или злокачественные новообразования мочевого пузыря и уретры.
- Лучевой цистит.
- Туберкулезный цистит.
- Бактериальный цистит.
- Вагинит.
- Цистит, вызванный циклофосфамидом.
- Симптоматический уретральный дивертикул.
- Злокачественное новообразование матки, шейки матки, влагалища или уретры.
- Активный герпес.
- Камни мочевого пузыря или нижней трети мочеточника.
- Частота мочеиспускания при бодрствовании < 5 раз за 12-часовой период.
- Частота никтурии < 2 раз.
- Стихание симптомов при применении антибиотиков, мочевых антисептиков, анальгетиков (например, гидрохлорид феназопиридина).
- Длительность заболевания < 9 месяцев.
- Непроизвольные сокращения мочевого пузыря (при исследовании уродинамики).
- Емкость мочевого пузыря > 400 мл, отсутствие сенсорной ургентности

Рисунок 1. Гуннеровская язва

- при гистологическом исследовании наличие хотя бы одного из критериев:
- воспалительного инфильтрата;
 - повышенного числа тучных клеток в биоптате детрузора мочевого пузыря (> 28 тучных клеток/мм²);
 - грануляционной ткани;
 - интрафасцикулярного фиброза [13].

Лечение ИЦ/СБМП требует комплексного подхода с применением различных средств, воздействующих на разные звенья патогенеза развития и течения болезни, и включает в себя как консервативные, так и хирургические методы и начинается с последовательного применения различных средств терапии. У пациентов с начальными проявлениями заболевания и непродолжительным его анамнезом лечение начинают с наиболее безопасных методов терапии [13].

Из пероральных медикаментозных препаратов для лечения ИЦ/СБМП широкое применение получил пентозан полисульфат натрия (Элмирон), которой по структуре сходен с компонентами ГАГ-слоя слизистой мочевого пузыря и применяется с целью устранения дефектов в ГАГ-слое уротелия, тем самым создавая препятствие для проникновения токсичных и воспалительных компонентов мочи в стенку мочевого пузыря. К сожалению, данный препарат еще не зарегистрирован в нашей стране, в связи с чем отсутствует в широкой продаже.

При ИЦ/СБМП используется амитриптилин — трициклический антидепрессант с целью снижения выраженности симптомов заболевания. Амитриптилин обладает рядом фармакологических свойств, за счет которых, как предполагается, он оказывает положительную роль в лечении клинических проявлений заболевания. К таким фармакологическим эффектам относится способность блокировать H1-гистаминовые и ацетилхолиновые рецепторы, ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина в пресинаптических

нервных окончаниях. Амитриптилин также обладает анксиолитическим эффектом, что позволяет использовать его при различных синдромах хронической боли.

Учитывая имеющиеся данные о роли тучных клеток в патогенезе ИЦ/СБМП, некоторое значение в терапии приобрели антагонисты гистаминовых рецепторов, одним из которых является гидроксизин. Но недостаточное количество достоверных исследований, подтверждающих эффективность данных препаратов в лечении ИЦ/СБМП, не позволяет дать высокую степень рекомендаций по использованию антигистаминных препаратов при данной нозологии.

В качестве симптоматического средства большое значение из пероральных средств имеют анальгетики, начиная с нестероидных противовоспалительных средств и заканчивая опиоидными анальгетиками.

Применение антибактериальных препаратов возможно в составе комбинированной терапии непродолжительными курсами, что в некоторых случаях может приводить к снижению выраженности симптомов. Учитывая данные наших наблюдений, целесообразно применять антибиотики, способные проникать внутрь биопленок, к таким препаратам относятся фосфомицина трометамол и фторхинолоны.

Помимо вышеперечисленных лекарственных средств, имеются данные о применении множества других средств медикаментозного лечения ИЦ/СБМП, таких как кортикостероиды, иммунодепрессанты, препараты для улучшения микроциркуляции, уменьшения воспалительных реакций и др. Но зачастую сведения об эффективности лекарственных препаратов недостаточны или риск побочных эффектов превышает возможную пользу от их применения.

Наряду с пероральным использованием медикаментозных средств, особое значение имеет внутримышечная терапия. Внутримышечное введение препаратов позволяет достичь высоких локальных концентраций и снизить частоту и выраженность системных побочных эффектов. К недостаткам можно отнести необходимость катетеризации мочевого пузыря, болезненность процедуры у данной категории пациентов. Среди средств, применяемых для инстилляции в мочевой пузырь, имеется много препаратов, исполь-

Рисунок 2. Гломеруляции

зуемых с целью устранения дефектов ГАГ-слоя уротелия — гепарин, пентозан полисульфат, гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат. Еще одним средством, применяемым для инстилляций, является диметилсульфоксид, который обладает аналгетическим, противовоспалительным, коллагенолитическим и миорелаксирующим свойствами. С симптоматической целью применяются местные анестетики, в частности лидокаин, как самостоятельно, так и в составе коктейлей с другими средствами. Еще одним видом внутривезикулярной терапии является введение ботулотоксина А в подслизистый и мышечный слой стенки мочевого пузыря. Сведения об эффективности данного метода разнятся и немногочисленны [13].

Учитывая данные о патоморфологии и патогенезе ИЦ/СБМП, характеризующиеся нарушением микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, приводящим к гипоксии и склеротическим изменениям, некоторые исследователи сообщают об успешном применении в лечении больных ИЦ/СБМП метода гипербарической оксигенации (ГБО) [14, 15]. В нашей клинике мы отметили положительный эффект от применения данного метода у этой тяжелой категории больных. При использовании ГБО у 19 из 21 пациентки с подтвержденным по данным цистоскопии и биопсии диагнозом ИЦ/СБМП был отмечен положительный результат от применения ГБО в виде уменьшения болей, количества мочеиспусканий в течение суток и увеличения среднего эффективного объема мочевого пузыря. На фоне комбинированного лечения положительный эффект после первого курса ГБО сохранялся в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев после первого курса была отмечена тенденция к ухудшению показателей эффективности лечения, что явилось основанием для проведения повторного курса ГБО через 6 месяцев, вновь показавшего хорошие результаты. Оценка эффек-

та ГБО у больных ИЦ/СБМП также проводилась по морфологическим критериям. Сразу после курса ГБО было отмечено снижение уровня гистамина в слизистой мочевого пузыря и увеличение пролиферативной активности эпителия слизистой мочевого пузыря по результатам обследования через 6 месяцев после курса ГБО.

Важное место в лечении данного заболевания занимают оперативные методы лечения, одним из которых является гидробуживание мочевого пузыря, проводимое под общим обезболиванием в комплексе с диагностической процедурой — цистоскопией. Помимо выполнения гидродистензии мочевого пузыря, выявление язвенных дефектов требует проведения электрокоагуляции или трансуретральной резекции поврежденных участков слизистой мочевого пузыря. В тяжелых случаях при неэффективности всех консервативных и малоинвазивных оперативных вмешательств приходится прибегать к широким по объему хирургическим операциям по замещению стенки мочевого пузыря [16].

Возросший интерес за последние 20 лет к проблеме патогенеза и лечения ИЦ/СБМП приветствуется как пациентами, так и практикующими врачами, вселяя надежду на то, что новые научные изыскания смогут объяснить этиологию и патогенез ИЦ/СБМП и позволят разработать наиболее эффективные средства лечения. Особое внимание стоит уделить своевременному диагностированию этого грозного заболевания, давая тем самым возможность пациенту и врачу выбрать наиболее эффективный на данный момент вариант лечения и препятствовать развитию серьезных осложнений. Стоит отметить, что установление диагноза ИЦ/СБМП должно быть обоснованным, чтобы иметь возможность назначить правильное лечение с наименьшими возможными нежелательными последствиями для пациента.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Липский В.С. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин. Приволжское книжное издательство. Саратов. — 2001. — С. 5—9.
2. Oravisto K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64 (2): 75—7.
3. Bade J.J., Rijcken B., Mensink H. J. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995; 154(6): 2035—7; discussion 2037—8.
4. Curhan G.C., Speizer F.E., Hunter D.J. et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999; 161(2): 549—52.
5. Temml C., Wehrberger C., Riedl C. et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007; 51(3): 803—8.
6. Leppilahti M., Sairanen J., Tammela T.L. et al. Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study Group. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol* 2005; 174(2): 581—3.
7. Fall M., Baranowski A.P., Elneil S. et al. European Association of Urology. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Update 2008, p. 22—38.
8. Koziol J.A., Adams H.P., Frutos A. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol* 1996; 155(1): 87—90.
9. Ochs R.L., Stein T.W., Peebles C.L. et al. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1994; 151(3): 587—92.
10. Sairanen J., Tammela T.L., Leppilahti M. et al. Cyclosporine A and pento-
san polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005; 174(6): 2235—8.
11. Warren J.W., Horne L.M., Hebel J.R. et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163(6): 1685—8.
12. Nordling J., Anjum F.H., Bade J.J. et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004; 45(5): 662—9.
13. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Медикаментозное лечение интерстициального цистита. *Мед. совет.* — 2008; 1—2: 20—26.
14. van Ophoven A., Rossbach G., Pajonk F., Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1442—6.
15. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гавриленко А.П. и др. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита. *Урология.* — 2010; 1: 22—24.
16. Лоран О.Б. Супратригональная и субтотальная резекция мочевого пузыря с илеоцистопластикой при интерстициальном цистите. *Анналы хирургии.* — 1996; 2: 56—61