**Циститы**

Валентин КРУПИН

Цистит - воспаление мочевого пузыря. В урологической практике термин «цистит» часто используется для обозначения симптоматической мочевой инфекции с воспалениями слизистой оболочки мочевого пузыря, нарушением его функции, изменениями осадка мочи.

ОСТРЫЙ ЦИСТИТ

Острый цистит - гнойно-воспалительное поражение слизистой мочевого пузыря, наиболее частое проявление неосложненной инфекции мочевых путей. Возникает при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевых путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

Характер заболеваний мочевого пузыря у мужчин и женщин значительно разнится по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям. Считается, что 90% женщин хотя бы раз в жизни испытали дизурию. Частота заболеваний острым циститом среди женского населения России составляет 26-36 млн случаев в год, а у мужчин заболеваемость составляет 6-8 случаев на 10 тыс. населения (О.Лоран, 1999). Важную роль в этом играет и возрастная физиологическая перестройка органов мочевыделитель-ной системы (Н.Лопаткин и соавт., 1997).

Для острого цистита характерно рецидивирование, которое в 90% случаев связано с реинфекцией. Установлено, что у 50% женщин после эпизода цистита в течение года развивается рецидив, у 27% молодых женщин рецидив развивается в течение 6 месяцев после первого эпизода, причем у 50% рецидивы отмечаются более 3 раз в год. Такая высокая частота реинфекции объясняется следующими факторами (О.Лоран и соавт., 2004):

- анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции - анус, влагалище);

- способность грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия, вследствие наличия фимбрий и ворсин;

- частые сопутствующие гинекологические заболевания - воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения, приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;

- генетическая предрасположенность;

- частота половых актов и характер применяемых контрацептивов;

- особенность мочеиспускания у женщин: вращательная гидродинамика мочи в момент опорожнения мочевого пузыря, что может сопровождаться заносом в пузырь инфекции из задней части мочеиспускательного канала (уретровезикальный рефлюкс).

Катетеризация лоханок при цистите показала, что, несмотря на клинику цистита, у 30% больных источником бактерий в моче являются почки .Ronald, 1976).

Этиология. Более чем в 95% случаях острый цистит вызывается одним микроорганизмом. Наиболее частыми возбудителями являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом Escherichia coli (70-95%). Вторым по частоте выделения является Staphylococcus saprophyticus (5-20%), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. В 1-2% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы, такие как стрептококки группы ВиЭ. Возбудителями циститов могут быть микобактерии туберкулеза и, редко, бледная трепонема. Важную роль в этиологии уретритов, циститов у женщин играет и урогенитальная инфекция (Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum, N. gonorrhoeae, M. hommis, T. vaginalis).

Нарушение барьерных свойств слизистых оболочек половых органов, обусловленное различными причинами, приводит к бактериальной колонизации этих зон и созданию условий для формирования резервуара инфекции у наружного отверстия уретры, а нередко и в дистальном ее отделе. Инвазия бактерий в мочевой пузырь не является основным условием развития воспалительного процесса, что имеет большое число клинических и экспериментальных подтверждений (О.Лоран и соавт., 2004).

У женщин с «вагинализацией уретры» во время полового акта возможно нарушение эпителиального слоя уретры, что создает условия для колонизации ее микрофлорой кишечника и влагалища.

Клиника и диагностика. Наиболее характерными проявлениями острого цистита являются симптомы раздражения мочевого пузыря - учащенное болезненное мочеиспускание и императивные позывы. Довольно часто наблюдается боль в надлобковой области и области крестца. Возможны гематурия и выделение мутной мочи. Высокая температура тела для острого цистита не характерна.

При общем осмотре пациента каких-либо специфических симптомов не выявляется, за исключением незначительной болезненности при пальпации в надлобковой области. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и данных исследования мочи, при которых выявляются лейкоциты и микроорганизмы. Для выделения вида возбудителя необходим посев мочи. Однако в ряде случаев, при типичном проявлении заболевания и очевидности источника инфицирования, посев мочи не выполняется.

Лечение. Спонтанное излечение в течение месяца, без применения антибиотиков, наблюдается у 40% пациентов (L.E.Nicolle, 2000). Успешное лечение острого цистита возможно при помощи любого антимикробного средства, создающего высокую концентрацию в моче и эффективного в отношении возбудителей заболевания. Подобное лечение оказывается более эффективным, если выбор препарата для терапии осуществляется с учетом чувствительности наиболее вероятного возбудителя острого цистита - кишечной палочки в данном регионе. Эмпирическая терапия считается эффективной и допустимой к применению при одном условии: резистентность выделяемых на определенной территории штаммов не должна превышать 15-20%, то есть из 10 пациентов от эмпирической терапии должны выздоравливать 9 человек. Длительность терапии зависит от вида антибактериального препарата и чувствительности возбудителя цистита. Обычный курс лечения острого цистита продолжается 3-7 дней. Однако накопленный опыт большинством клиник позволяет рекомендовать короткие курсы (до 3 дней) как наиболее оптимальные. Терапия острого нео-сложненного цистита короткими курсами является адекватной, а более длительная не имеет никаких преимуществ (K.Naber, 2001).

Крупнейшее международное исследование в 252 клиниках 16 стран Европы и Канады - ECO-SENS Project завершилось в 2002 г. Было обследовано 4734 женщины с неосложненной инфекцией мочевых путей. При этом в Испании и Португалии отмечено значительное возрастание резистентности штаммов E.coli к фторхинолонам: более 25% штаммов устойчивы к налидиксовой кислоте, более 15% - к ципрофлоксацину. К коамоксиклаву, нитрофурантоинам, гентамицину, ципрофлоксацину и фосфомицину трометамолу - менее чем у 3% пациентов (G.Kahlmeter, 2003).

Е.Мазо и соавт. (2005) получили хорошие результаты лечения острого цистита амоксициллин/клавуланатом. Это бактерицидный антимикробный препарат широкого спектра действия, проявляющий активность в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие р-лактамазы. Механизм действия амоксициллин/клавуланата - препарата, относящегося к группе ингибиторов защищенных пенициллинов, - связан с блокированием синтеза пептидогликана-биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Клавулановая кислота, входящая в состав препарата, подавляя активность ферментов - р-лактамаз, позволяет преодолевать широко распространенную среди микроорганизмов приобретенную устойчивость. Преимуществами амоксициллин/клавуланата являются широта антибактериального спектра действия, высокая бактерицидная активность, создание высоких концентраций в почках и моче, преимущественная экскреция почками и низкая токсичность, а также возможность применения во время беременности.

В настоящее время в большинстве регионов мира наблюдается значительный рост резистентности Е.сoli к широко применявшимся для лечения инфекций мочевыводящих путей антибиотикам - ко-тримоксазолу и ампициллину. Например, в США в период с 1989-1991 гг. по1995-1997 гг. частота выделения устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу штаммов возросла с 29 и 7 до 35 и 18% соответственно (J.Karlowsky и соавт., 2002; R.Raz и соавт., 2002). Аналогичные данные получены в европейских странах и Канаде (G.Kahlmeter, 2003; Mazzulli и соавт., 2002). В Европе средний уровень резистентности к ко-тримоксазолу составляет 14, 1%, однако он значительно отличается на севере (самый низкий) и юге континента (самый высокий). В Азиатско-Тихоокеанском регионе резистентность Е.соН к ко-тримоксазолу достигает 10-11% (J.Turnidge и соавт., 2002).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в России уровень резистентности кишечной палочки к большинству антибактериальных средств при неосложненных и осложненных ИМП существенно не отличается (В.Рафальский и соавт., 2004). При этом устойчивость к ампициллину составила у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей 31, 6%; к ко-тримоксазолу - 14, 5%. Таким образом, в настоящее время в России ампициллин и ко-тримоксазол не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии острого цистита.

Всё вышесказанное позволило подразделить антибиотики в зависимости от уровня резистентности к ним Е.сoli на 3 группы (Е.Ушкалова, 2005):

1)с высоким уровнем резистентности во всех центрах (ампициллин, ко-тримоксазол, нитроксолин);

2) с низким уровнем устойчивости во всех центрах (нитрофурантоин, цефурок-сим, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат);

3) с разным уровнем устойчивости в различных центрах (налидиксовая кислота, пипемидовая кислота, норфлоксацин, ципрофлоксацин, гентамицин).

Триметоприм, ко-тримоксазол. Три-метоприм - наиболее изученный препарат в лечении неосложненной инфекции мочевых путей. Ко-тримоксазол (co-trimoxazole) представляет собой сочетание триметоприма (ТМП) и сульфаметоксазола (СМЗ) в массовом соотношении 1:5. Трехдневный курс терапии триметопримом-сульфаметоксазолом рассматривался в качестве стандартного лечения. Эффективность триметоприма была идентична эффективности триметоприма-сульфаметоксазола в отношении эрадикации возбудителя.

С учетом редких, но серьезных побочных явлений при приеме сульфаниламида, возможно, целесообразен прием только триметоприма, а не триметоприма-сульфаметоксазола. Триметоприм или триметоприм-сульфаметоксазол могут быть рекомендованы как препараты первой линии для эмпирической терапии, но только в тех регионах, где уровень резистентных уропатогенов к триметоприму не превышает 10-20%. Это обусловлено тем, что имеется четкая корреляция между чувствительностью к антибактериальному препарату и эрадикацией возбудителя, с одной стороны, и резистентностью и персистенцией микроба - с другой. Риск возникновения резистентных штаммов микроорганизмов при рецидивирующей инфекции мочевых путей также заметно выше при применении триметоприма в качестве препарата первой линии для эмпирической терапии по сравнению с пивмециллинамом или ципрофлоксацином.

Фторхинолоны. В урологической практике при лечении острого цистита предпочтение отдается фторхинолонам, что обусловлено широким спектром их антибактериальной активности, особенностями фармакокинетики (создание высоких концентраций в крови, тканях и моче, почти стопроцентная биодоступность, не зависящая от приема пищи) и постантибиотическим эффектом. Фторхинолоны оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, ингибируя ДНК-гиразу и топоизомеразу, которые ответственны за процессы биосинтеза ДНК, то есть за нормальный рост и деление микробной клетки. Суббактерио-статические концентрации фторхиноло-нов снижают адгезию бактерий, подавляют индукцию экзотоксинов и экзоферментов микроорганизмами. Фторхинолоны имеют длительный период полувыведения, что позволяет назначать их 1-2 раза в сутки. Хорошая переносимость этих антибактериальных средств и возможность применения при почечной недостаточности делают их препаратами первого выбора при лечении мочевой инфекции. Побочные эффекты фторхинолонов, как правило, незначительны и не представляют опасности для больного. Очень редко применение фторхинолонов ассоциируется с тромбоцитопенией и дисбактериозом кишечника (Т.Пе-репанова, 2004). Фторхинолоны характеризуются быстрым бактерицидным действием в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных возбудителей урогенитальной инфекции. Они подавляют рост внутриклеточно размножающихся возбудителей и имеют ряд фармакоэкономических преимуществ - могут применяться в виде моно- и ступенчатой терапии. В силу хорошей переносимости фторхинолонов дополнительные затраты на лечение их побочных эффектов минимальны.

Клинические исследования показали, что терапия одной дозой фторхинолонов менее эффективна, чем лечение короткими курсами. Например, использование 500 мг ципрофлоксацина однократно достоверно менее эффективно, чем его назначение по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (частота эрадикации возбудителя 89 и 98% соответственно) (T.M.Hooton, W.E.Stamm, 1997).

Нитрофураны. Противомикробная активность этого класса химических соединений была впервые установлена в 1944 г. и сразу привлекла внимание медиков (M.C.Dodd, W.B.Stillman, 1944). Исследования показали, что среди многочисленных производных фурана, изучавшихся еще с конца XVIII столетия, противомикробными свойствами характеризуются только соединения, содержащие нитрогруппу (NO2) строго в положении 5-фуранового цикла. Препараты группы нитрофуранов (точнее, 5-нитрофуранов) являются классическими синтетическими химиотерапевтическими средствами с широким антимикробным спектром действия, который включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грамотрицательных аэробных бактерий Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Aerobacter faecalis, Aerobacter aerogenes, Vibrio cholerae, Haemophillus spp.; 2) грамположительные аэробные бактерии Staphylococcus spp., Streptococcus spp (в первую очередь S. pyogenes, S. faecalis), Corynebacterium spp.); 3) патогенные грибы Candida albicans, Microsporum spp., Trichophyton spp.; 4) некоторые протозоа Trichomonas vaginalis, Lamblia intestinalis, Entamaeba hystolytica.

Антимикробная активность нитрофуранов in vitro в отношении некоторых патогенов коррелирует с активностью препаратов in vivo на экспериментальных моделях. Показана активность нитрофуранов (нитрофурантоина, нитрофуразона, фуразолидона, фуральтадона и др.) в опытах на мышах при инфекциях, вызванных энтеробактериями, вибрионами, стафилококками и стрептококками; в опытах на курах и индюшках при инфекциях, вызванных сальмонеллами, стафилококками, коккцидиями (А.Блюгер, 1958).

Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку складывается из нескольких факторов (H.E.Paul, M.F.Paul, 1964). Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; нитрофураны ингибируют активность ряда дыхательных ферментов клетки (пирувиат оксидазы, глютатион редуктазы, альдегид дегидрогеназы). Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации: происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обусловливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурател) в высоких концентрациях в отношении не только бактерий и протозоа (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и грибов, в том числе рода Candida. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ.

По механизму антимикробного действия нитрофураны близки к антисептикам. Однако, в отличие от последних, нитрофураны менее токсичны (для клеток человека и экспериментальных животных), оказывают химиотерапевтический эффект в эксперименте in vivo, могут применяться с целью системного действия (как правило, перорально) и поэтому рассматриваются в группе химиотерапевтических противоинфекционных препаратов.

Анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий к спектру антимикробных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на применение этих препаратов в медицинской практике почти в течение 60 лет (Л.Страчунский, 1999; Н.Коровина и соавт., 2002). При исследовании в 1999 г. чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных с инфекциями мочевыводящих путей, к 10 антимикробным препаратам был показан наиболее низкий уровень резистентности энтеробактерий к фторхинолонам (норфлоксацину и ципрофлоксацину) и к нитрофурантоину (частота выделения резистентных штаммов составила 2, 6-2, 9%).

Большинство нитрофуранов после введения внутрь достаточно хорошо всасываются, но биодоступность препаратов варьирует от 50 до 9095%. Нитрофура-ны не обеспечивают необходимых терапевтических концентраций в крови и тканях, так как быстро выводятся из организма, главным образом почками, преимущественно путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения (Т1/2) из крови для большинства препаратов находится в пределах 1 часа (для нитрофурантоина 1+0, 2 ч). Концентрации в плазме крови низкие и, кроме того, варьируют в значительных пределах. Терапевтический уровень препаратов (концентрации, значительно превышающие минимально подавляющую) достигается только в моче и в содержимом кишечника. В зависимости от особенностей метаболизма нитрофурана в организме находится и уровень активного препарата в моче. Препараты, которые метаболизируют в организме в меньшей степени, накапливаются в моче в очень высоких концентрациях, обеспечивающих бактерицидное действие в отношении основных возбудителей острых инфекций мочевыводящих путей. К ним относятся нитрофурантоин и фурагин. Именно эти препараты показаны для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Важно, что нитрофураны существенно не изменяют нормальную микрофлору кишечника; при терапии нитрофуранами не отмечают интенсивного развития грибов.

Нитрофураны плохо проходят через гистогематические барьеры, некоторые препараты (нитрофурантоин) в незначительных количествах могут проникать в грудное молоко. Следует указать, что ряд фармакокинетических параметров для нитрофуранов изучен недостаточно, в том числе вопросы проникновения через гистогематические барьеры, в частности через плацентарный барьер.

Нитрофураны характеризуются узким терапевтическим спектром и применяются в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозы следует строго соблюдать. Превышение дозировок связано с существенным риском нежелательных реакций. При применении в клинике переносимость и характер нежелательных реакций в целом однотипны для всех нитрофуранов. Нитрофураны вызывают те же нежелательные реакции, что и другие лекарственные препараты. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечают боль и неприятные ощущения в области желудка или живота, потерю аппетита, тошноту, реже диарею и рвоту. Со стороны печени возможно транзиторное повышение трансаминаз. Аллергические реакции на нитрофураны могут проявляться в виде кожных сыпей и зуда, арт-ралгий и миалгий, эозинофилии, лихорадки, очень редко - анафилактического шока, анемии.

Основная область применения нитрофуранов как химиотерапевтических препаратов, в соответствии с антимикробной активностью и фармакокинетическими свойствами, - это бактериальные инфекции мочевыводящих путей, в первую очередь острые неосложненные процессы, и некоторые острые кишечные инфекции - бактериальные диареи и шигеллез; при лечении холеры - в дополнение к регидратационной и симптоматической терапии (Н.Лопаткин, И.Деревянко, 1999; Н.Ющук, Ю.Венгеров, 2003).

Фурагин более акивен in vitro, чем некоторые другие. Оценка антибактериальных свойств и химиотерапевтической активности показала, что калиевая соль фурагина характеризуется достаточно широким антибактериальным спектром, проявляет химиотерапевтическую активность на моделях септицемии, вызванной стафилококком, кишечной палочкой и сальмонеллой, на модели перитонита, вызванного ассоциацией стафилококка и кишечной палочки.

Несмотря на длительное использование нитрофуранов в медицине, устойчивость E.coli и грамположительных уропатогенов (в том числе Enterococcus feacalis) к нитрофуранам в Европе и Америке невысока, также низкий уровень устойчивости основных уропатогенов к нитрофуранам наблюдается в России. Более низкая природная активность нитрофуранов проявляется в отношении Klebsiella spp. и P.mirabilis (С.Сидоренко, 2006).

Рабочей группой Европейской ассоциации урологов, изучающей инфекции мочевыводящих путей, были сделаны следующие заключения по антимикробным препаратам.

Краткосрочное лечение у взрослых небеременных женщин, страдающих острым неосложненным циститом, при отсутствии других заболеваний, монодозная терапия такими препаратами, как триметоприм-сульфаметоксазол, триме-топрим, норфлоксацин, ципрофлоксацин, флероксацин и бета-лактамные антибиотики, значительно менее эффективно в эрадикации возбудителя по сравнению с более длительным лечением. Однако лечение триметоприм-сульфаметоксазолом, триметопримом, норфлоксацином, ципрофлоксацином, флероксацином на протяжении 3 дней также эффективно, как и более длительная терапия этими препаратами. Более продолжительное лечение характеризуется большим количеством побочных эффектов. Эффект лечения цистита, вызванного S. Saprophyticus, может быть более отчетливым при продолжительности терапии 7-10 дней (А.Винаров, 2006).

Профилактика. Пациенткам с часто рецидивирующим острым циститом (более 2 обострений в течение полугода и более 3 обострений в течение года) должна рекомендоваться профилактическая терапия. Существующие основные подходы при проведении профилактических мероприятий О.Лоран и соавт. (2004) объединяют в пять направлений.

1. Продолжительный профилактический прием низких доз одного из фторхинолонов (норфлоксацин 200 мг, ципрофлоксацин 100 мг, пефлоксацин 200 мг, офлоксацин 100 мг), или нитрофурантоина (50-100 мг), или ко-тримоксазола (240 мг), или прием фосфомицин трометамола (3 г) каждые 10 дней в течение 3 месяцев.

2. Пациентам с рецидивами неосложненных инфекций мочевыводящих путей, связанных с половым актом, рекомендуется прием препарата после него. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата, число нежелательных реакций, уменьшается селекция резистентных штаммов.

3. Пациентам с редкими рецидивами неосложненных инфекций мочевыводящих путей, не имеющим возможности обратиться к врачу, можно рекомендовать самостоятельный прием антибиотика. Для подтверждения элиминации возбудителя желательно бактериологическое исследование мочи через 1-2 недели после приема препарата.

4. У женщин в постменопаузальном периоде рекомендуется периуретральное или интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены, при отсутствии противопоказаний (наличие гормонально зависимых опухолей).

5. Строгое соблюдение показаний к проведению инвазивных урологических манипуляций, обязательное применение антибиотикопрофилактики перед проведением инвазивных урологических вмешательств.

Долговременная пpoфилактика показана большинству больных, и ежегодная стоимость ее составляет лишь 1/4 от стоимости лечения, которое бы потребовалось на ликвидацию 3-4 инфекций в течение года. Профилактическое применение ко-тримоксазола (40 мг триметоприма, 200 мг сульфаметоксазола), нитрофурантоина (50-100 мг) или одного триметоприма (100 мг) ежедневно, 3 раза в неделю или после полового акта снижает частоту рецидивов практически до нуля.

ХРОНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов. Довольно часты циститы, возникновение которых связано с катетеризацией мочевого пузыря после хирургических вмешательств. Внутрипузырные манипуляции - взятие мочи катетером для посева - также приводят к развитию хронического цистита, обусловленного полимикробной госпитальной микрофлорой, трудно поддающейся лечению (О.Лоран и соавт., 2004).

Хронический цистит может развиваться на фоне новообразований мочевого пузыря, центральных парезов, стриктур, туберкулеза, перенесенных травм. При хроническом цистите обычно вовлекаются в патологический процесс все 3 слоя пузырной стенки, которая в связи с этим резко утолщается. Физиологическая емкость мочевого пузыря резко уменьшается.

Клиника. Хронический цистит в фазу обострения проявляется теми же симптомами, что и острый. Кроме того, могут выступать симптомы основной патологии, послужившей хронизации процесса (симптомы камня мочевого пузыря, атонии и т.д.). При хронических заболеваниях в зависимости от степени поражения мочевого пузыря боль может быть постоянной, иногда с мучительными позывами на мочеиспускание; локализуется в области лобка либо в глубине малого таза. Боль может появляться или усиливаться в связи с актом мочеиспускания. В последнем случае она возникает либо перед началом мочеиспускания вследствие растяжения стенок мочевого пузыря, либо во время акта мочеиспускания, но чаще всего - в конце его. Боль, возникающая в области мочевого пузыря при движении и стихающая в покое, чаще всего обусловлена камнями в мочевом пузыре и объясняется изменением их положения в пузыре с травматизацией обычно воспаленной слизистой оболочки. Боль в области мочевого пузыря может быть обусловлена и задержкой мочеиспускания. При наличии хронической задержки мочеиспускания появляется ощущение тяжести внизу живота. При острой задержке мочеиспускания боль носит резкий, нестерпимый характер.

Боль в мочевом пузыре у больных с нарушением акта мочеиспускания может возникнуть при воспалительных заболеваниях женских половых органов. Если при хроническом цистите, сопровождающемся дизурией, появляются боли над лоном, чувство тяжести при наполненном мочевом пузыре, то следует подозревать у пациента плоскоклеточную метаплазию (лейкоплакию) как одно из предраковых состояний (Б.Матвеев, 2001).

Классификация. В настоящее время предложена следующая классификация хронического цистита (О.Лоран, 1999):

1. Хронический латентный цистит

а) хронический латентный цистит со стабильно латентным течением (отсутствие жалоб, лабораторных и бактериологических данных, воспалительный процесс выявляется только эндоскопически);

б) хронический латентный цистит с редкими обострениями (активизация воспаления по типу острого, не чаще 1 раза в год);

в) латентный хронический цистит с частыми обострениями (2 раза и более в год по типу острого или подострого цистита).

2. Собственно хронический цистит (персистирующий) - положительные лабораторные и эндоскопические данные, персистирующая симптоматика при отсутствии нарушения резервуарной функции мочевого пузыря).

3. Интерстициальный цистит (стойкий болевой симптомокомплекс, выраженная симптоматика, нарушение резервуарной функции мочевого пузыря).

Диагностика. Хронический цистит редко бывает самостоятельным заболеванием, поэтому требует комплексного подхода к диагностике (выявлению первопричины развития заболевания).

При подозрении на хронизацию воспаления в мочевом пузыре показано детальное обследование больного, включающее УЗИ мочевыводящих путей и половых органов, цистоскопию, рентгено-контрастные исследования (например, для выявления дивертикулов мочевого пузыря или пузырно-мочеточникового рефлюкса). Объем исследования зависит от предполагаемой причины хронического воспаления.

Лечение. Если диагноз хронического цистита в большинстве случаев не вызывает затруднений, то лечение не всегда оказывается эффективным, а прогноз не всегда благоприятным, так как в ряде случаев не удается выявить, а затем и устранить причину, приведшую к возникновению заболевания. Неадекватная терапия только ухудшает прогноз заболевания и приводит к развитию тяжелых форм цистита - интерстициальному циститу или запоздалой диагностике таких заболеваний, как рак мочевого пузыря, туберкулез.

В настоящее время разработаны патогенетически обоснованные алгоритмы консервативной терапии воспалительных заболеваний нижних мочевых путей (О.Лоран и соавт., 2004). К патогенетическим методам лечения хронического цистита относят: хирургическое лечение, направленное на коррекцию анатомических изменений, устранение причин нарушения уродинамики.

Этиологическое лечение - это антибактериальная терапия, основанная на следующих принципах: длительность (до 710 дней); выбор препарата с учетом выделенного возбудителя и антибиотико-граммы; назначение антибиотиков с бактерицидным действием.

Выбор антибактериального препарата должен производиться на основе данных микробиологического исследования мочи. Если при остром неосложненном цистите предпочтение следует отдавать коротким курсам антибактериальной терапии (3-5-дневным), то при хроническом рецидивирующем продолжительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 7-10 дней для полной эрадикации возбудителя.

Антибактериальная терапия. Препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин), которые обладают очень высокой активностью в отношении E.coli и других грамотрицательных возбудителей уроинфекций. Выбор фторхинолонов обусловлен широким спектром антибактериальной активности, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, созданием высоких концентраций в крови и тканях. Биодоступность фторхинолонов не зависит от приема пищи, они обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет принимать препараты 1-2 раза в сутки, их отличают хорошая переносимость и возможность применения при почечной недостаточности.

При выявлении инфекции, передающейся половым путем (ИППП), необходим курс антибактериальной терапии с включением макролидов, тетрациклинов, фторхинолонов, направленный на эрадикацию возбудителя, с последующим культуральным контролем.

Нефторированные хинолоны (налидиксовая, пипемидиевая, оксолиновая кислоты) утратили свое лидирующее значение в связи с высокой резистентностью и не могут являться препаратами выбора при хронических рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей. Им отводится роль препаратов, применение которых возможно на этапе реконвалесценции при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей.

Иммунотерапия. Наличие современных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов позволяет быстро и эффективно вылечивать рецидивы инфекций мочевыводящих путей и проводить профилактику их возникновения. Однако антимикробная терапия сопряжена с рядом проблем, таких как аллергическая реакция, выработка устойчивости у возбудителя и развитие дисбактериоза. Альтернативой назначению антибактериальных препаратов является стимуляция иммунных механизмов организма пациента путем назначения пероральных имму-нотерапевтических препаратов. Одним из них является лиофилизированный белковый экстракт, полученный путем фракционирования щелочного гидролизата некоторых штаммов Е.сoli . Он стимулирует неспецифические иммунные защитные механизмы, что является приемлемой альтернативой низкодозной длительной химиопрофилактике инфекций мочевыводящих путей (Е.Кульчавеня, 2004).

Заслуживает внимания применение поливалентных бактериофагов в лечении хронического рецидивирующего цистита, что особенно актуально для пациентов с поливалентной аллергией к антибактериальным препаратам или наличием полирезистентных возбудителей. Несмотря на отсутствие плацебоконтролируемых исследований применения пио-бактериофагов, клиническая эффективность указанных препаратов не вызывает сомнений.

Лечение рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей, протекающих на фоне ИППП, с длительностью заболевания 2 года и более, при наличии диспластических процессов в задней уретре, зоне шейки мочевого пузыря, мочепузырного треугольника должно быть направлено на эрадикацию атипичных возбудителей, восстановление муцинового слоя уротелия. То есть схема лечения должна быть аналогична той, что используется при консервативном лечении интерстициального цистита (О.Лоран и соавт., 2005).

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Интерстициальный цистит (ИЦ) - наиболее спорный вопрос современной урологии. В настоящее время полагают, что ИЦ - это не специфическое заболевание, а симптомокомплекс («синдром мочевого пузыря»), включающий симптомы раздражения мочевыводящих путей (учащенное мочеиспускание, ургентные позывы, никтурия, дизурия) и боль в области мочевого пузыря/малого таза при нормальных результатах бактериологических исследований мочи.

ИЦ не имеет патогномоничных проявлений и является, по сути, диагнозом исключения. Его правомерно ставить лишь в тех случаях, когда проведено полное обследование пациента и исключены все возможные причины возникновения названных выше симптомов (P.Hanno, 1998). Синдром ИЦ может быть вызван самыми разными причинами и является универсальной реакцией мочевого пузыря на различные типы поражения.

ИЦ впервые стали рассматривать как самостоятельную патологию более 100 лет назад. В 1887 г. A.J.C.Skene использовал этот термин при описании воспалительного процесса, «разрушающего слизистую оболочку мочевого пузыря, частично либо полностью, с возможным распространением на мышечные слои пузырной стенки». В 1915 г. G.Hunner описал 8 случаев, когда женщины в течение длительного времени (в среднем на протяжении 17 лет) жаловались на боли в надлобковой области, учащенное мочеиспускание, ургентные позывы и никтурию; при цистоскопии обнаруживались гиперемированные кровоточащие участки слизистой пузыря, названные им язвочками («язвы Hunner»). На протяжении последующих 60 лет урологи ставили диагноз ИЦ лишь в тех случаях, когда обнаруживали подобные изменения слизистой.

В 1949 г. был опубликован один из первых подробных обзоров, посвященных проблеме ИЦ, в котором анализировались 223 случая этого заболевания (J.Hand, 1949). J.Hand описал маленький по объему мочевой пузырь с субэпителиальными петехиальными кровоизлияниями. Однако он же отметил, что геморрагии на слизистой при проведении первой цистоскопии часто не обнаруживаются, а возникают лишь после повторных растяжений пузыря при последующих цистоманометриях. Было выделено три степени ИЦ в зависимости от выраженности изменений слизистой.

В дальнейшем к проблеме ИЦ обращались многие урологи. А.Walsh в 1978 г. для обозначения петехиальных кровоизлияний, описанных J.R.Hand, ввел термин «гломеруляции». В 1987 г. специальной группой исследователей Национального института здоровья США были разработаны, а через год уточнены диагностические критерии ИЦ. Интенсивные научные разработки продолжаются и в настоящее время.

Распространенность заболевания.

Истинная распространенность ИЦ неизвестна, информация об эпидемиологии этого заболевания основана на результатах отдельных разрозненных исследований.

По данным проведенного в Финляндии в 1975 г. исследования, в котором были проанализированы все диагностированные случаи ИЦ в Хельсинки (число жителей на отчетный период около 1 млн), распространенность ИЦ составила 10, 6 случая на 100 тыс. населения. 90% пациентов были женщины, и лишь 10% - мужчины (Oravisto, 1975). Среди лиц женского пола распространенность ИЦ оказалась равной 18, 1 случая на 100 тыс. Ежегодно на 100 тыс. женщин регистрировалось 1, 2 нового случая заболевания.

В США, согласно опубликованным данным (P.Held и соавт., 1990), в 1987 г. было диагностировано 43 500 случаев ИЦ, что составляло лишь 20% от числа пациентов с характерными для ИЦ проявлениями (хронические боли в мочевом пузыре, стерильная моча). P.Held и соавт. подсчитали, что, если бы все пациенты с ИЦ осматривались урологами, в среднем каждый уролог в США наблюдал бы 10 пациентов с ИЦ, при этом 78% практикующих урологов ежегодно сталкивались бы как минимум с одним новым случаем ИЦ.

Этиология и патогенез. Этиология ИЦ до сих пор неизвестна, хотя предлагалось множество теорий, которые разрабатывались не только с учетом клинических данных, но и с использованием экспериментов на животных - мышах, кошках, свиньях А.Bullock и соавт., 1992; C.Buffington и соавт., 1995; M.Christensen и соавт., 1990). Особый интерес вызвало сообщение о том, что урологический синдром, который проявляется учащенным болезненным мочеиспусканием на фоне стерильности мочи, у кошек является эквивалентом ИЦ у человека. У них имеется не только сходная клиника, но, как и у людей, у кошек при этом синдроме отмечаются повышение проницаемости слизистой пузыря, избыточная экскреция гистамина и снижение содержания в моче глюкозаминогликанов (C.Buffington и соавт., 1996).

Основными теориями, которые обсуждались в связи с этиологией и патогенезом ИЦ, являлись следующие: инфекционная, теории вовлечения тучных клеток и недостаточности защитного слоя мочевого пузыря, нейрогенная, гипоксическая, аутоиммунная, теория воздействия токсических продуктов, содержащихся в моче.

Инфекционная теория - одна из самых ранних теорий происхождения ИЦ. Еще в 1915 г. G.Hunner высказал предположение о том, что ИЦ возникает вследствие хронической бактериальной инфекции, которая попадает в стенку мочевого пузыря гематогенным путем. В дальнейшем предположения о роли патогенных микроорганизмов в развитии ИЦ высказывались неоднократно.

Действительно, клинические симптомы ИЦ являются типичными для инфекционного поражения мочевого пузыря. Характерным является также острое или подострое начало болезни (многие пациенты помнят конкретную дату появления первых симптомов), что тоже заставляет думать в первую очередь об инфекции (K.Oravisto, 1990). Поэтому в начале заболевания и врачи, и пациенты чаще всего расценивают ИЦ как проявление инфекции. Соответственно, лечение ИЦ в типичных случаях начинают с применения антибиотиков и уросептиков (J.Warren, 1994). Однако для подтверждения этиологической роли микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов) необходимо их обнаружение в моче и в тканях мочевого пузыря, причем в количестве, достоверно отличном от контрольной группы здоровых лиц. J.M. Potts и соавт. (2000) при обследовании 48 женщин с симптомами хронической дизурии отметили, что у 23 (48%) пациенток с помощью культурального метода выделена Ureaplasma urealyticum, а при уретроцистоскопическом исследовании диагностирован ИЦ. После нескольких последовательных курсов лечения антибактериальными препаратами отмечена стопроцентная эрадикация возбудителя; при этом субъективные симптомы уменьшились в 3 раза, а частота позывов к мочеиспусканию - в 1, 5 раза, что, по мнению авторов, свидетельствует о роли Ureaplasma urealyticum в генезе ИЦ.

В настоящее время, помимо бактериологического метода (выделение культуры микроорганизмов путем посева), появились и другие, высокоспецифичные и более быстрые методы выявления и идентификации возбудителей - молекулярные методы, основанные на прямом определении ДНК или РНК конкретных инфекционных агентов (S.Naber, 1994). Эти методы неоднократно применялись у пациентов с ИЦ, но в большей части исследований патогенные микроорганизмы в мочевом пузыре либо не обнаруживались, либо их качественный/количественный состав достоверно не отличался от находок, полученных у здоровых людей.

Вероятно, инфекционный агент играет роль пускового фактора: он повреждает стенку мочевого пузыря, вызывая развитие аутоиммунных процессов и каскад патофизиологических реакций.

Патогенная роль тучных клеток. Тучные клетки - это клетки соединительной ткани, принимающие участие во многих происходящих в организме процессах, в первую очередь - в воспалительных и аллергических реакциях. В цитоплазме тучных клеток имеются гранулы, в которых содержатся гистамин, серотонин и другие биологически активные вещества. При повреждении тучных клеток эти вещества освобождаются в окружающие ткани.

Тучные клетки в тканях мочевого пузыря - частая гистологическая находка при ИЦ. Впервые внимание на этот факт обратили еще в 1958 г. (J.Simmons, P.Bunce, 1958). С тех пор многие исследователи пытались выяснить, действительно ли при ИЦ возрастает число тучных клеток в пузыре в сравнении со здоровыми лицами, выявить особенности локализации скоплений этих клеток. Тучные клетки обнаруживались и в мышце детрузора, и в слизистой оболочке пузыря. Более специфичной для ИЦ находкой, как полагают, является увеличение числа тучных клеток в стенке детрузора (T.Christmas, J.Rode, 1991).

Роль тучных клеток в патогенезе ИЦ до конца не ясна, хотя очевидна их важность в реализации конечного механизма появления симптомов заболевания. Различные патогенные воздействия (холод, лекарственные препараты, стресс, травма, токсины и т.д.) приводят к повреждению тучных клеток и высвобождению из них биологически активных веществ, в том числе гистамина, который, как хорошо известно, вызывает боль и гиперемию - типичные симптомы ИЦ. Кроме того, высвобождаемые из гранул тучных клеток вещества, возможно, приводят к cенситизации сенсорных нервных волокон, иннервирующих пузырь, и к выделению ими нейротрансмиттеров или нейропептидов, что поддерживает процесс местного воспаления и способствует хронизации боли. Помимо этого, высказывается предположение о том, что тучные клетки могут играть важную роль в нарушении процессов эпителизации стенки пузыря после ее травматизации, тормозя репликацию эпителиальных клеток и способствуя возникновению язвочек (A.Rickard, D.Lagunoff, 1995).

Таким образом, тучные клетки, безусловно, оказываются вовлеченными в патогенез ИЦ. Однако считать их активизацию основной или единственной причиной этого заболевания нельзя. Далеко не у всех пациентов с ИЦ в тканях мочевого пузыря обнаруживается увеличенное число тучных клеток либо повышенное содержание выделяемых ими активных веществ (P.Hanno, 1990). Однозначной корреляции между увеличенным числом этих клеток и выраженностью клинических симптомов также не выявлено, а терапия антигистаминными препаратами оказывается далеко не столь эффективной.

Повышение проницаемости эпителия мочевого пузыря. В 1990 г. была выдвинута теория о том, что причиной ИЦ является снижение барьерной роли пузырного эпителия вследствие нарушения гликозаминогликогенового слоя, выстилающего его поверхность. Гликоз-аминогликаны (ГАГ) - это карбогидратные цепочки, которые, соединяясь с белками, образуют макромолекулы - протеогликаны. К основным классам ГАГ относятся гиалуроновая кислота, гепа-ран сульфат, гепарин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан сульфат и кератан сульфат; все эти представители ГАГ, за исключением гепарина, были обнаружены на внутренней поверхности мочевого пузыря (E.Ruosalti, 1988). ГАГ непрерывным слоем выстилают переходной эпителий пузыря, выполняя защитную функцию и снижая проницаемость эпителиального барьера. C.L.Parson и R.E.Hurst (1990) первыми обнаружили, что у больных ИЦ в сравнении с контрольной группой здоровых лиц снижено выделение уроновой кислоты и гликозаминогликанов с мочой. Подтверждение эпителиальной недостаточности и данные о количественно-качественных изменениях ГАГ в муцине пузыря при ИЦ были получены и в работах других ученых. Таким образом, сложилась гипотеза о том, что предрасполагающим фактором к развитию ИЦ является недостаток гликозаминогликанов, выстилающих слизистую оболочку пузыря, что повышает ее проницаемость, позволяет компонентам нормальной мочи внедряться в пузырную стенку и вызывать воспаление.

Однако и против этой, на первый взгляд, весьма привлекательной теории возникли возражения. При изучении морфологии слизистой пузыря и ультраструктуры муцина, проницаемости переходного эпителия и функции пузырных ГАГ с применением самых современных технологий (электронная микроскопия, иммуногистохимические методы, прямое измерение трансвезикальной абсорбции технеция) во многих исследованиях не было получено достоверных данных об увеличении проницаемости уротелия при ИЦ в сравнении со здоровыми волонтерами. Кроме того, было показано, что повышенная проницаемость слизистой может являться неспецифической реакцией на воспаление пузырной стенки и наблюдается не только при ИЦ, но и при бактериальных инфекциях, циклофосфамидиндуцированном цистите и даже является следствием инволютивных изменений (Y.Kim и соавт., 1992). Кроме того, пародоксальным представляется тот факт, что многие терапевтические методы (воздействие лазером на области изъязвлений, введение в пузырь нитрата серебра и органического растворителя диметилсульфоксида, растяжение пузыря и др., которые повреждают гликозаминогликановый слой, используют для лечения ИЦ.

Таким образом, вопрос о том, является ли повышение проницаемости слизистой пузыря первопричиной ИЦ или его следствием, до сих пор остается открытым.

Нейрогенные механизмы. Известно, что полимодальная активация болевых рецепторов (ноцицепторов) может рефлекторно вызывать выделение сенсорными С-волокнами нейропептидов - медиаторов воспаления. Нейропептиды оказывают прямое воздействие на гладкие мышцы сосудистой стенки, вызывая ангиоспазм, и на эндотелий, увеличивая его проницаемость. Таким образом, сенсорные нервные волокна принимают активное участие в генерации нейрогенного воспаления (J.Foreman, 1987). Соответственно, гипотеза о нейрогенном характере поражения пузыря при ИЦ имеет научное обоснование. Были получены и практические подтверждения этой гипотезы. Так, при язвенной форме ИЦ исследователи обнаружили увеличение числа нервных волокон в субэндотелиальном слое и в детрузоре мочевого пузыря по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, была выявлена положительная корреляционная зависимость между числом нервных волокон и количеством тучных клеток в стенке пузыря, а также между числом нервных волокон и количеством выделяемого гистамина. В экспериментах на крысах было показано, что механическая стимуляция тонких чувствительных волокон, иннервирующих уретру и пузырь, действительно вызывала высвобождение нейропептидов из нервных окончаний, что приводило к развитию местного воспаления (L.Abelli и соавт., 1991). Однако до сих пор остается неясным, является ли нейрогенное воспаление первопричиной ИЦ либо следствием воздействия других этиологических факторов.

Теория гипоксии. Существует предположение, что ИЦ развивается вследствие вегетативных нарушений (дисбаланс между парасимпатическими и симпатическими влияниями с возрастанием симпатической активности), результатом которых становится спазм сосудов, питающих слизистую мочевого пузыря, и ее ишемия (N.T.M. Galloway и соавт., 1991). В качестве аналога приводится синдром рефлекторной симпатической дистрофии руки (в настоящее время принят термин «регионарный дистрофический синдром»). Он чаще всего развивается на верхней конечности под воздействием самых разных повреждений (травма, ожог, оперативное вмешательство) и проявляется хронической болью, трофическими и вазомоторными расстройствами в области кисти. Природу рефлекторной симпатической дистрофии связывают с активизацией симпатических влияний вследствие развития патологических синапсов между афферентными сенсорными и эфферентными симпатическими нейронами на уровне спинного мозга. В результате этого возбуждение симпатических нейронов вызывается самыми разными раздражителями. Постоянная аномальная симпатическая активность приводит к вазоспазму и ишемии тканей, что усиливает сенсорную афферентацию. В итоге порочный круг замыкается. Возможно, уроинфекция при ИЦ выполняет роль пускового механизма в аналогичном порочном круге, вовлекающем мочевой пузырь. Практическим подтверждением патогенетической роли ишемии в развитии цистита служит эффективность гипербарической оксигенации при лечении радиационного поражения мочевого пузыря. Однако, как и в случаях остальных гипотез, достоверных данных о связи ИЦ с рефлекторной симпатической дистрофией пока не имеется.

Токсичность мочи. Вещества, содержащиеся в моче, при попадании на кожу могут в случаях особо высокой индивидуальной чувствительности оказывать неблагоприятное воздействие. Так, O.Clemmensen и соавт. (1988) выявили положительную кожную реакцию на собственную мочу у 8 из 11 пациентов, страдавших ИЦ. Результаты гистологического исследования продемонстрировали скорее токсический, чем аллергический характер этой реакции, которая носила замедленный характер.

В другом эксперименте проводилась сравнительная оценка действия мочи на культуру клеток. Было продемонстрировано, что при воздействии мочи пациентов, страдавших ИЦ, гибель культуры клеток была выраженнее, чем при воздействии мочи здоровых лиц, что могло свидетельствовать о наличии в моче пациентов некоторых токсических веществ (C.Parsons, P.Stein, 1990). Поэтому мысль о том, что ИЦ является результатом воздействия на стенку пузыря токсичных либо аллергенных веществ, содержащихся в моче, не лишена смысла. Практическим продолжением теории токсичности мочи при ИЦ явились различные диеты, которые рекомендовалось соблюдать при этом заболевании.

Однако достоверных доказательств цитотоксичности мочи больных ИЦ в отношении клеток пузырного эпителия получено не было (S.Keay и соавт., 1995). Не была доказана также терапевтическая эффективность диетического питания (B.Fisher и соавт., 1993).

Аутоиммунная теория. Клинические признаки ИЦ - такие как хроническое течение, отсутствие инфекционного возбудителя, морфологические изменения стенки пузыря, обнаружение в сыворотке крови ряда больных антинуклеарных антител - могут свидетельствовать в пользу аутоиммунной природы заболевания (K.J.Oravisto, 1980). Гипотеза о том, что ИЦ представляет собой вариант аутоиммунной патологии, обсуждается на протяжении многих лет. В то же время для верификации аутоиммунной природы заболевания необходимо иметь три типа доказательств: обнаружение патогенных антител или патогенных Т-клеток; воспроизведение аутоиммунного заболевания у экспериментальных животных; типичные клинические особенности - наличие другой аутоиммунной патологии у того же пациента либо у членов его семьи, лимфоцитарная инфильтрация органа-мишени, ассоциация с определенным гаплотипом главного комплекса гистосовместимости; положительный эффект от иммуносупрессивной терапии. Однако данные, касающиеся наличия названных доказательств при ИЦ, весьма противоречивы. Проводилось значительное число исследований, направленных на выявление антинуклеарных антител и специфических аутоантител к тканям мочевого пузыря, на обнаружение иммуноглобулиновых депозитов в стенке пузыря, на изучение состава и активности периферических лимфоцитов крови и др. Полученные в этих исследованиях результаты не позволяют на сегодняшний день дать однозначный ответ, является ли ИЦ аутоиммунной патологией.

Среди других причин возникновения ИЦ называют психологический стресс (T.Ratliff и соавт., 1994). Вполне очевидно, что у пациента, испытывающего изнуряющую боль и вынужденного постоянно думать о месторасположении ближайшего туалета, со временем неизбежно развиваются эмоциональные расстройства. Однако доказательств тому, что стресс является первопричиной ИЦ, нет (P.Hanno, 1998).

До сих пор неясным остается также причина преобладания среди заболевших женщин в сравнении с мужчинами (10:1). Возможно, немаловажную роль в развитии заболевания играют женские половые гормоны. В одном из исследований было продемонстрировано, что на тучных клетках мочевого пузыря имеются рецепторы, обладающие высокой чувствительностью к эстрогенам, при этом у пациентов с ИЦ число таких тучных клеток достоверно выше, чем у здоровых лиц (X.Pang и соавт., 1995). Эта находка помогает объяснить факт ассоциации ИЦ с женским полом, однако не объясняет причин заболевания.

Таким образом, ни одна из названных выше теорий этиологии ИЦ не доказана. Превалирует мнение о мультифакторной природе этого заболевания. Вероятно, симптомы ИЦ могут быть вызваны самыми различными причинами, поэтому ИЦ рассматривается в настоящее время не как самостоятельная болезнь, а как синдром. Самые разные повреждающие факторы, по-видимому, вызывают активизацию специфического патогенетического механизма и приводят к развитию классического для ИЦ симптомокомплекса. Возможно, пути реакции мочевого пузыря на повреждение ограничены, то есть множественные этиологические воздействия приводят к запуску одних и тех же патогенетических реакций.

Клиника. Заболевание развивается чаще всего у женщин репродуктивного возраста. Средний возраст дебюта ИЦ - около 40 лет (P.Held и соавт., 1990), у пожилых лиц и детей ИЦ выявляется редко. По некоторым данным, ИЦ несколько чаще выявляется у лиц еврейской национальности, что, возможно, свидетельствует о некоторой генетической предрасположенности к данному заболеванию (J.Koziol и соавт., 1993).

Как правило, болезнь характеризуется острым или подострым началом, многие пациенты помнят конкретную дату появления первых симптомов. Нередко больные связывают появление симптомов с перенесенной уроинфекцией, катетеризацией, оперативным вмешательством. Классические проявления ИЦ развиваются обычно на протяжении достаточно короткого промежутка времени, затем симптомы без существенных изменений могут персистировать в течение длительного времени.

Симптомокомплекс включает императивные (непреодолимые) позывы на мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, боли в области таза, никтурию.

Локализация тазовой боли может быть различной: пациенты описывают эту боль как «боль внизу живота», «в крестце», «в области мочевого пузыря», «глубинную тазовую боль». Боли могут усиливаться при наполнении мочевого пузыря и временно проходить после его опорожнения. У женщин иногда наблюдается связь выраженности болевого синдрома с овуляторным циклом. Женщины часто жалуются также на боль во время половых сношений. Во втором и третьем триместрах беременности боли нередко прекращаются.

Никтурия, которая служит причиной прерывания сна, обязательный симптом ИЦ. Частые мочеиспускания днем без никтурии не характерны для ИЦ и могут означать другой диагноз.

Названные симптомы могут в значительной степени варьировать по своей интенсивности. В зависимости от находок при цистоскопии клинически выделяют два варианта ИЦ: язвенный и неязвенный (E.Messing, T.Stamey, 1978). Поскольку переход неязвенной формы ИЦ в язвенную наблюдается крайне редко, то полагают, что эти две формы могут представлять собой различные патологические состояния.

Тяжелое течение заболевания (когда пациент посещает туалет каждый час, чувство постоянного позыва на мочеиспускание вновь возникает сразу после посещения туалета, а боли носят изнуряющий характер) наблюдается не более чем в 10% случаев, обычно - при язвенной форме. При язвенной форме объем мочевого пузыря со временем уменьшается. В большей же части случаев тяжесть заболевания не столь выражена. До 50% больных отмечают спонтанные ремиссии продолжительностью от 1 до 80 месяцев (в среднем 8 месяцев) (K.Oravisto, 1990). Однако в целом ИЦ - заболевание, которое сопровождается постоянным психологическим дистрессом, в значительной степени нарушает социальные взаимоотношения, трудоспособность и качество жизни пациентов.

ИЦ достаточно часто сочетается с другими заболеваниями. У многих больных обнаруживаются различные аллергические проявления. Почти у трети пациентов имеет место сочетание ИЦ и синдрома раздраженного кишечника. У женщин нередко наблюдается сочетание ИЦ и эндометриоза. В то же время сочетание ИЦ и простатодинии у мужчин - вопрос спорный, поскольку оба заболевания имеют схожие неспецифичные симптомы и отсутствие объективных признаков, это диагнозы «исключения». Четких критериев разграничения этих двух синдромом нет. Простатодиния, вероятно, может маскироваться ИЦ, и наоборот (J.Miller и соавт., 1995).

Диагностика. Диагноз ИЦ выставляется в тех случаях, когда у пациента длительно существуют симптомы учащенного мочеиспускания и тазовой боли при отсутствии видимой причины заболевания и при стерильности мочи. ИЦ не имеет патогномоничных клинических, уродинамических, цистоскопических, гистологических признаков и поэтому является «диагнозом исключения». В первую очередь необходимо исключить инфекционные поражения (бактериальный, вирусный, туберкулезный цистит, уретрит) и карциному пузыря, а также редко встречающиеся и поэтому недостаточно хорошо известные врачам формы патологии - эозинофильный цистит, малакоплакию, эндометриоз детрузора, шистосоматоз, лучевой цистит или цистит после применения циклофосфамида.

Диагностические процедуры включают тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента, обследование органов брюшной полости, малого таза и периферической нервной системы, общий и бактериологический анализы мочи, уродинамичес-кое обследование, цистоскопию, биопсию.

Диагностические критерии NADDK.

Диагностические критерии интерстициального цистита Национального института артрита, диабета, пищеварения и заболеваний почек (NADDK) были разработаны в США и предназначались для научных исследований (J.Gillenwater, A.Wein, 1988; A.Wein и соавт., 1990). Основной акцент в этих критериях делается на признаках исключения.

А. Критерии включения

Обнаружение при цистоскопии гломеруляций или язв Ханнера и боль, сочетающаяся с императивным мочеиспусканием.

Осмотр на предмет выявления гломеруляций следует проводить после растяжения мочевого пузыря под анестезией с подъемом внутрипузырного давления до 80-100 см вод.ст. на 1-2 минуты. Перед оценкой пузырь может быть растянут дважды. Гломеруляции должны быть диффузными, то есть присутствовать по крайней мере в трех квадрантах пузыря, не менее 10 гломеруляций в квадранте. Гломеруляции не должны располагаться только по ходу цистоскопа (то есть не должны являться артефактами, возникшими в результате контакта инструмента со стенкой пузыря).

Б. Критерии исключения (наличие хотя бы одного из этих критериев исключает диагноз интерстициального цистита).

1. Емкость мочевого пузыря, определенная у бодрствующего пациента путем цистометрии при наполнении пузыря жидкостью или газом, превышает 350 мл.

2. Отсутствие неудержимого желания помочиться при введении в пузырь во время цистометрии 150 мл жидкости или 100 мл газа (при скорости наполнения пузыря 30-100 мл/мин).

3. Обнаружение непроизвольных фазических сокращений стенки пузыря в процессе выполнения цистометрии наполнения (при соблюдении обозначенной выше скорости наполнения).

4. Длительность симптомов менее 9 месяцев.

5. Отсутствие никтурии.

6. Уменьшение симптомов под воздействием антибактериальных средств, уросептиков, атихолинергических препаратов или спазмолитиков.

7. Число мочеиспусканий в период бодрствования менее 8 в день.

8. Диагностирование бактериального цистита или простатита на протяжении предшествовавших 3 месяцев.

9. Камни в мочевом пузыре или уретре.

10. Генитальный герпес в активной фазе.

11. Рак матки, шейки матки, влагалища, уретры.

12. Дивертикул уретры.

13. Цистит в результате применения циклофосфамида или любой другой вариант цистита, развившегося вследствие воздействия химических веществ.

14.Туберкулезный цистит.

15. Цистит, развившийся вследствие воздействия радиации (лучевой цистит).

16. Доброкачественные или злокачественные опухоли мочевого пузыря.

17. Вагинит.

18. Возраст менее 18 лет. Критерии NADDK имеют и практическое

значение, поскольку помогают урологу тщательно взвесить все за и против диагноза «интерстициальный цистит». В то же время названные критерии вызывают ряд нареканий. Так, критерии исключения под номерами 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17 и 18 носят относительный характер. Неясно также, насколько высока специфичность для ИЦ такого признака, как пузырные гломеруляции, и в каком проценте случаев они могут обнаруживаться у здоровых лиц при условии растяжения мочевого пузыря под анестезией и повышения внутрипузырного давления до 80 см вод. ст. Неизвестно, в каком проценте случаев уретральная симптоматика ИЦ сочетается с цистоскопическими находками.

Обследование органов брюшной полости, малого таза и нервной системы направлено в первую очередь на исключение другой патологии, поскольку сам по себе ИЦ не дает сколь-нибудь значительных находок. Обязательными процедурами являются пальпация мочевого пузыря и придатков у женщин и предстательной железы у мужчин, осмотр в зеркалах у женщин. Пальпация мочевого пузыря и уретры при двуручном исследовании может сопровождаться чувством дискомфорта и болезненностью, в особенности при язвенной форме заболевания. Однако те же явления наблюдаются и при других воспалительных процессах в области малого таза (кольпит, вульвит, герпес и др.), исключить которые помогает обследование у гинеколога.

Неврологическое обследование необходимо для исключения нейрогенных причин болевого синдрома и нарушений мочеиспускания - патологии спинного мозга, спинно-мозговых корешков, периферических нервов. Назначают консультацию невролога и, при наличии показаний, - инструментальную диагностику (электронейромиография, компьютерная или магнитно-резонансная томография).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза также помогает исключить альтернативную патологию.

Лабораторные исследования. Общий анализ мочи при ИЦ обычно нормальный. В некоторых случаях обнаруживается микрогематурия или лейкоцитурия. Посев мочи, взятой катетером, при ИЦ обязательно должен быть стерильным, в противном случае предполагается другой диагноз. В ряде случаев для исключения рака мочевого пузыря может быть показано цитологическое исследование смывов из мочевого пузыря.

Серологические исследования крови при ИЦ не обнаруживают антител к патогенным бактериям, вирусам, грибам.

В мазке из уретры и влагалища также не должны обнаруживаться патогенные микроорганизмы (дрожжевые клетки, гонококки, ламидии, трихомонады), иначе диагноз ИЦ неправомерен.

Цистоскопия нужна в первую очередь для исключения других патологических состояний, поскольку цистоскопические находки при ИЦ неспецифичны и не всегда соответствуют клинической тяжести заболевания. В то же время обнаружение язвочек Хуннера или гломеруляций в сочетании с уменьшением емкости пузыря делают диагноз ИЦ очень вероятным (при условии соответствующей клинической картины).

Цистоскопию выполняют при перерастяжении мочевого пузыря и только под анестезией (общий наркоз или спинальная анестезия). Если пациент может терпеть цистоскопию без анестезии, то диагноз ИЦ ставится под сомнение.

Цистоскопия с дилатацией мочевого пузыря противопоказана при анестезии из-за риска разрыва мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, беременности.

Диагностическое растяжение пузыря проводят путем введения в него жидкости. Жидкость вводится под воздействием силы тяжести до тех пор, пока внутрипузырное давление не достигнет 80100 мл вод. ст. (то есть сосуд с жидкостью располагают в 80-100 см над уровнем мочевого пузыря). В наполненном и растянутом состоянии пузырь оставляют на 1-2 минуты, затем его опорожняют, фиксируя количество вытекшей жидкости и ее цвет. Последние 50-100 мл жидкости у пациентов с ИЦ могут быть окрашены кровью.

При проведении диагностической дилатации пузыря не следует забывать о возможности его перфорации. Если при наполнении пузыря жидкость в него поступает, но пузырь не растягивается, то следует подозревать перфорацию.

Перерастяжение пузыря (то есть растяжение его в несколько раз в сравнении с нормальным объемом при введении жидкости) возможно при сохранности эластичной ткани пузыря. При ИЦ развивается фиброз, эластичные волокна частично замещаются соединительной тканью. Поэтому, во-первых, может уменьшаться емкость пузыря (внутрипузырное давление 80-100 мл вод. ст. достигается при введении меньших, чем в норме, объемов жидкости), во-вторых, поскольку рубцовая ткань растягивается с трудом, именно после дилатации пузыря могут проявляться типичные для ИЦ признаки.

Изменения, которые при ИЦ могут быть обнаружены при цистоскопии после растяжения пузыря, значительно варьируют - от полного их отсутствия до достаточно грубо выраженной патологии. Самая типичная находка - диффузное покраснение слизистой пузыря, множественные микроразрывы слизистой оболочки пузыря и субуротелиальные геморрагии. Эти трещины в уротелии кровят и могут проявляться микрогематурией. По-видимому, эти разрывы и геморрагии в большей части случаев являются ятрогенными, то есть возникают вследствие перерастяжения пузыря при наполнении его жидкостью во время проведения цистометрии.

Значительно реже (в 5-10% случаев) при цистоскопии обнаруживаются классические язвы Хуннера - язвочки, окруженные слизистым валиком, у верхушки боковой стенки пузыря.

Гломеруляции (маленькие малиноподобные округлые подслизистые геморрагические образования) - еще один признак, который считают характерным для цистоскопической картины ИЦ. В норме гломеруляции не встречаются, однако считать их специфическими только для ИЦ нельзя. Гломеруляции могут обнаруживаться и при других формах патологии, например, у больных, получавших лучевую терапию или химиотерапию, при карциноме мочевого пузыря, у пациентов на гемодиализе, а также после растяжения пузыря, который длительное время не наполнялся в достаточной степени естественным путем вследствие ургентного недержания мочи (P.Hanno, 1998). Существенное значение для установления диагноза ИЦ гломеруляции имеют лишь при их сочетании с типичными клиническими проявлениями этого заболевания - учащенным мочеиспусканием и болью.

Определенную диагностическую роль имеет объем пузыря (то количество жидкости, которое поступило в пузырь под действием силы тяжести под давлением 80-100 см вод. ст.). При язвенной форме ИЦ возможно снижение емкости мочевого пузыря до 400 мл и менее; при неязвенной форме емкость пузыря обычно нормальная.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Морфологические находки при ИЦ неспецифичны, гистопатологическое исследование важно для исключения иных заболеваний мочевого пузыря - в первую очередь карциномы, туберкулезного цистита, а также других форм патологии, которые характеризуются специфическими тканевыми изменениями.

Патологические изменения при исследовании биопсий, взятых у пациентов с ИЦ, так же, как и цистоскопическая картина, варьируют в значительной степени, причем не только у разных пациентов, но даже у одних и тех же больных при условии взятия биопсии c определенным интервалом времени (J.Gillenwater, A.Wein, 1988). При негрубой выраженности ИЦ результаты биопсии могут быть совершенно нормальными, тогда как при тяжелой форме возможен панцистит и грубые морфологические изменения (истончение и изъязвления слизистой, отек подслизистого слоя, геморрагии, грануляции, воспалительные инфильтраты, фиброз, увеличение числа тучных клеток.

При ИЦ, в особенности при его язвенной форме, в детрузоре часто обнаруживаются скопления тучных клеток, однако эту находку нельзя считать специфической для ИЦ, поскольку увеличение числа тучных клеток в пузырной стенке наблюдается и при других состояниях, например, при идиопатической нестабильности пузыря (K.Moore и соавт., 1992).

В целом результаты биопсии, как правило, не могут помочь в установлении диагноза «интерстициальный цистит», поскольку ни одна из находок при этом заболевании не является для него патогномоничной. Электронная микроскопия также не позволяет выявить значительных различий в состоянии пузырного эпителия у больных ИЦ и у здоровых лиц (J.Nickel и соавт., 1993).

Таким образом, патоморфологические исследования при ИЦ применяют лишь с целью исключения других заболеваний мочевого пузыря, а не для верификации диагноза «интерстициальный цистит».

Цистография и уродинамические исследования. Уродинамическое обследование не является обязательным для диагностики ИЦ, поскольку возможные находки (непроизвольные сокращения детрузора при цистометрии наполнения, гиперчувствительность мочевого пузыря и снижение его объема) могут иметь место и при других причинах гиперактивности детрузора (нейрогенный мочевой пузырь, обструкция мочевыводящих путей, идиопатическая детрузорная гиперактивность, воспалительные процессы иной этиологии).

Цистография и цистоуретрография используются для исключения таких причин раздражения нижних мочевых путей, как внутрипузырные опухоли и камни, дивертикулы, стенозы и стриктуры уретры.

Таким образом, не существует диагностических методов и тестов, позволяющих подтвердить диагноз ИЦ. Предположительный диагноз «интерстициальный цистит» устанавливают тогда, когда у больного есть императивные позывы на мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, никтурия, тазовые боли, соответствующая цистоскопическая картина при отрицательном посеве мочи и при исключении других возможных причин названной симптоматики. Средний срок между появлением первых симптомов и установлением диагноза составляет обычно от 3 до 5 лет (K.J.Oravisto, 1990).

Лечение наиболее эффективно тогда, когда известен этиологический фактор и когда можно устранить причину заболевания. Если же этиология болезни неизвестна, лечение всегда будет эмпирическим. Что касается ИЦ, то его терапия в основном симптоматическая. Подчеркивается необходимость индивидуального подбора терапии: то, что помогает одному больному, может быть абсолютно неэффективным у другого. Кроме того, при таком заболевании, как ИЦ, когда симптомы в основном субъективные и почти у половины пациентов возможны спонтанные ремиссии, очень трудно оценить эффективность того или иного метода лечения. Нельзя исключить также плацебо-эффект.

Лечебные мероприятия варьируют от лекарственной терапии до хирургических вмешательств. Они могут быть местными или системными. Методы лечения включают растяжение мочевого пузыря, рациональную психотерапию, поведенческую терапию (тренировки мочевого пузыря), лекарственные средства, физиотерапию.

Растяжение мочевого пузыря проводится под анестезией и является обычно первым методом терапии, поскольку эта часть диагностического обследования обладает и лечебными свойствами. Гидродистензия позволяет добиться улучшения состояния примерно у 50-60% пациентов. Механизм лечебного эффекта при дилатации пузыря, возможно, объясняется повреждением окончаний афферентных нервных волокон, расположенных в слизистой оболочке.

P.Hanno (1998) предлагает следующую методику выполнения процедуры. При проведении первоначальной диагностической гидродилатации пузыря (необходимость которой для подтверждения диагноза ИЦ автором даже не обсуждается) производится забор мочи для цитологического исследования и растяжение пузыря на 1-2 минуты под давлением 80100 см вод. ст. Затем пузырь опорожняется и вновь наполняется, выполняется цистоскопия с целью выявления признаков ИЦ. Вслед за этим на протяжении 8 минут длится терапевтическая гидродилатация пузыря и выполняется биопсия.

Процедуру перерастяжения пузыря при ИЦ следует проводить с осторожностью, помня о том, что пузырная стенка при ИЦ нередко бывает истонченной и дилатация пузыря может осложниться его перфорацией.

Терапевтическая гидродилатация пузыря под анестезией эффективна у 12-25% пациентов, причем чем ниже емкость пузыря, тем выше эффективность (P.Hanno, A.Wein, 1991). Эффект, однако, достаточно кратковременный. Кандидатами на повторную гидродилатацию пузыря являются лишь те больные, у которых положительный результат сохранялся на протяжении не менее 6 месяцев.

Модификация поведения. После установления диагноза ИЦ с пациентом проводится беседа. Врач должен разъяснить больному особенности болезни, а также то, что нередко наступают спонтанные ремиссии, что симптомы этого заболевания можно уменьшать с помощью различных способов, однако все они имеют те или иные побочные действия и не всегда эффективны. Психологическая поддержка и информирование больного считаются первоочередным шагом в лечении ИЦ.

После этого врач вместе с пациентом должен решить, следует ли немедленно начинать какую-либо терапию. Если симптомы выражены умеренно (за ночь больной встает помочиться всего 1-2 раза, а днем ходит в туалет не чаще чем каждые 2-3 часа и боль при этом терпимая), возможно, следует воздержаться от немедленного назначения специализированных мероприятий и ограничиться обучением диете, режиму труда и отдыха, устранением стрессов. Иногда уже одно только убеждение пациента в отсутствии у него рака или другого смертельного заболевания приводит к стабилизации психологического состояния и позволяет приспособиться к надоедливой симптоматике. Определенный эффект может давать диета - исключение из рациона кофе, алкоголя, уксуса, специй и других раздражающих слизистую оболочку мочевого пузыря продуктов.

Важное место принадлежит поведенческой терапии, в особенности если преобладает учащенное мочеиспускание, а не боль (K.Whitmore, 1994). Поведенческая, или бихевиоральная (от англ. behavior - поведение), терапия направлена на модификацию поведения больного, страдающего императивным мочеиспусканием, и включает методику опорожнения пузыря по часам; тренировки мочевого пузыря.

Опорожнение пузыря по расписанию (по часам) - опорожнение мочевого пузыря строго по расписанию, с учетом рекомендованных врачом интервалов. Интервалы подбираются таким образом, чтобы объем накопленной в пузыре мочи и, соответственно, внутрипузырное давление не превышали тот уровень, при котором возникают непроизвольные сокращение детрузора и императивные позывы на мочеиспускание.

Тренировки (переобучение) пузыря - методика, предполагающая изменение стереотипа мочеиспусканий с постепенным увеличением интервалов между мик-циями (W.Frewen, 1979). Предварительно объяснив механизм мочевыделения и суть имеющихся у него расстройств, больного обучают сдерживать позывы на мочеиспускание, напрягая поперечно-полосатый сфинктер уретры. Произвольное сокращение мышц тазового дна позволяет не только увеличить механическое сопротивление оттоку мочи за счет сокращения поперечно-полосатого сфинктера уретры, но и рефлекторно тормозит физическую активность детрузора (S.Lindstrom, T.Sudsuang, 1989). Временной промежуток между микциями увеличивают постепенно (в среднем на 15 минут за неделю), лишь после закрепления уже достигнутого результата. Конечной целью терапии является достижение 3-4-часовых интервалов между мочеиспусканиями.

К сожалению, названные выше мероприятия далеко не всегда дают удовлетворяющий пациента эффект, поэтому приходится прибегать к назначению лекарственных препаратов.

Медикаментозное лечение. На протяжении многих лет для лечения ИЦ были апробированы самые различные препараты - гормональные стероидные средства, витамин Е, антихолинергические и спазмолитические препараты, иммуносупрессоры. Однако эффект либо отсутствовал, либо был кратковременным, либо побочные действия были настолько выраженными, что превышали пользу от использования лекарственного вещества.

В настоящее время при лечении ИЦ наиболее широко используют миотропные релаксанты, ненаркотические анальгетики/нестероидные противовоспалительные средства, амитриптилин, антигистаминные средства, пентозан полисульфат натрия. Для внутрипузырного введения применяют диметил сульфоксид, нитрат серебра, гепарин.

Миотропные релаксанты и анальгетики. Миотропными релаксантами называют препараты, оказывающие прямое папаверинподобное расслабляющее действие на гладкую мышечную ткань. Большинство этих препаратов обладает также некоторой антимускариновой активностью и локальным анестетическим эффектом. Основное показание к назначению данных лекарственных средств - гиперактивный мочевой пузырь.

При лечении ургентного недержания мочи используют также пропиверин (propiverine) - спазмолитик с незначительной антихолинергической активностью.

Ненаркотические анальгетики/нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, баралгин, диклофенак и пр.) применяют обычно в комбинации с другими средствами терапии ИЦ.

Трициклические антидепрессанты.

Амитриптилин широко используют в лечении не только депрессий и хронической боли, но и ИЦ. Механизм лечебного эффекта амитриптилина связывают с блокированием обратного захвата нейротрансмиттеров серотонина и норадреналина на уровне пресинаптической мембраны нервных окончаний. Кроме того, препарат обладает центральным и периферическим холинергическим действием, а также оказывает седативный эффект. Особая эффективность амитриптилина при ИЦ, возможно, обусловлена его способностью блокировать Н1-рецепторы (о роли гистамина в патогенезе ИЦ говорилось выше).

Терапию начинают обычно с дозы 25 мг, после еды, на ночь. Дозу постепенно, на протяжении 2 недель, повышают до достижения - 75 мг, которая дается в 3 приема. Побочные эффекты препарата обусловлены его системным антихолинергическим и седативным действием (сонливость, утомляемость, тремор, тахикардия, запоры, нарушения равновесия и пр.), реже наблюдаются дисфункция печени и аллергические реакции (сыпь, агранулоцитоз) (E.Richelson, 1994). Наблюдаются также случаи ортостатической гипотензии (селективная блокада альфа-1-адренорецепторов гладкомышечных волокон сосудистой стенки), нарушения сердечного ритма. Отменять препарат рекомендуют постепенно, во избежание развития депрессии, головных болей, раздражительности (J.Blaivas и соавт., 1998). При приеме амитриптилина на протяжении 8 недель субъективное улучшение, по некоторым данным, отмечают до 90% больных с ИЦ, основным побочным эффектом является седация (A.Kirkemo и соавт., 1990). Амитриптилин противопоказан при аритмиях сердца, глаукоме, гиперчувствительности, потерях сознания в анамнезе.

Антигистаминные средства. Попытки использовать антигистаминные препараты при лечении ИЦ предпринимаются уже более 40 лет. Обоснованием служит гипотеза о патогенетической роли гистамина в возникновении симптомов этого заболевания.

Среди антигистаминных препаратов наибольшее распространение получил гидроксизин - антагонист Н1-рецепторов, способный блокировать нейрональную активацию тучных клеток мочевого пузыря и, соответственно, снижать секрецию ими гистамина. Назначают лечение, начиная с дозы 25 мг, после еды, на ночь. Дозу постепенно, на протяжении 2 недель повышают до достижения суточной дозы 75 мг (25 мг дается утром и 50 мг - на ночь). Побочные эффекты препарата включают седативный эффект, усиление симптомов язвенной болезни и остроугольную глаукому. Эффективность гидроксизина при лечении ИЦ оценивалась лишь субъективно (слепые или плацебоконтролируемые исследования не проводились) и достигает 30% (T.Theoharides, 1994). Противопоказан при остроугольной глаукоме и индивидуальной гиперчувствительности.

Натрия пентосан полисульфат (sodium pentosan polysulfate, или PPS) - это отрицательно заряженный синтетический сульфат полисахарида со сродством к мембранам слизистой. Полагают, что препарат может защищать слизистую пузыря, поскольку частично выделяется с мочой. Назначается перорально в дозе 100 мг 3 раза в день, в России не лицензирован. Данные об эффективности препарата при ИЦ достаточно противоречивы, соотношение риск/польза продолжительного (более 6 месяцев) приема до конца не изучены. В то же время побочные действия препарата минимальны, он противопоказан лишь при печеночной недостаточности и при аллергии.

Альфа-адреноблокаторы. Принцип назначения альфа-адреноблокаторов при интерстициальном цистите основан на имеющейся при интерстициальном цистите гиперчувствительности мочевого пузыря и раздражающем действии мочи в отношении мочепузырной стенки. Включение в комплекс терапии альфа-блокаторов у 23 женщин в возрасте от 28 до 62 лет (средний возраст - 42, 3±5, 6) привело к положительному эффекту у 20 из них, что позволило авторам рекомендовать применение альфа-1-адреноблокаторов при ИЦ как патогенетически обоснованную терапию (О.Зубань, Р.Ягафарова, 2000).

Препараты для внутрипузырного введения. Внутрипузырное введение различных препаратов остается стандартом, который принят при лечении ИЦ на протяжении уже многих лет. При ИЦ инстилляции проводят нитратом серебра, диметилсульфоксидом.

Первым препаратом, который еще с середины XIX века стал использоваться для инстилляций при симптоматике, характерной для ИЦ, стал нитрат серебра. В пузырь вводят катетер, содержимое эвакуируется, и затем пузырь орошают насыщенным раствором борной кислоты. Далее инстиллируют от 30 до 60 мл раствора нитрата серебра в концентрации 1:5000 и оставляют там на 3-4 минуты (если отсутствует аллергическая реакция). Затем раствор выводят через катетер, катетер удаляют. После процедуры больной обычно на протяжении 2-3 часов испытывает симптомы дизурии. Инстилляции повторяют ежедневно, повышая концентрацию нитрата серебра до 1:2500, 1:1000, 1:750, 1:500, 1:400, 1:200 и, наконец, 1:100. Если реакция пузыря слишком выражена, концентрацию раствора повышают медленнее.

Первую процедуру проводят под анестезией, последующие - амбулаторно. Противопоказаниями служат наличие мочеточниково-лоханочного рефлюкса, беременность, аллергические реакции. T.Pool отмечал эффект у 70% пациентов, который сохранялся на протяжении нескольких месяцев (1967).

Инстилляции раствора диметилсульфоксида (ДМСО) в настоящее время стали краеугольным камнем терапии ИЦ (G.Sant, 1987).

ДМСО - органическое вещество, которое долгие годы использовалось в промышленности в качестве растворителя, а начиная с 60-х годов XX века нашло применение в медицине. Препарат обладает комплексным лечебным действием - противовоспалительным, аналгезирующим, бактериостатическим, миорелаксирующим, сосудорасширяющим, рассасывающим спайки. При ИЦ применяют внутри-пузырные инстилляции 50 мл 50%-ного раствора диметилсульфоксида продолжительностью 15-20 минут, процедуры повторяют с интервалом 1-2 недели. Эффект достигается у 70-80% пациентов и продолжается от 2 до 12 месяцев (G.Sant, 1987; R.Perez-Marrero и соавт., 1988). Переносимость процедур обычно хорошая, побочные эффекты не характерны. Противопоказаниями служат аллергия к препарату, инфекция мочевых путей, недавняя биопсия мочевого пузыря, беременность. ДМСО можно комбинировать с гепарином, бикарбонатами, стероидами.

Гепарин - это естественный глюкозаминогликан, который, возможно, помогает при внутрипузырном введении восстанавливать защитный слой глюкозаминогликанов в слизистой мочевого пузыря. Впервые был использован при лечении ИЦ еще в 1963 г. (R.Weaver и соавт.). Гепарин вводят в пузырь в дозе 10 000 Ед в 10 мл стерильной воды (либо отдельно, либо вместе с диметилсульфоксидом), 1 раз в месяц. При внутрипузырном введении не абсорбируется в кровь, поэтому не дает значительного системного эффекта на свертывающую систему крови. Однако может усилить действие антиагрегантов и антикоагулянтов и вызвать геморрагии. Препарат противопоказан при тяжелой тромбоцитопении, нарушениях свертываемости, аллергических реакциях.

Чрескожная электронейростимуляция. Для уменьшения боли при ИЦ наиболее широко используют чрескожную электронейростимуляцию (ЧЭНС) - метод, широко применяемый при самых разных болевых синдромах. M.Fall (1987) впервые применил ЧЭНС при интерстициальном цистите, пользуясь интравагинальным наложением электродов.

Механизм противоболевого эффекта при периферической электрической стимуляции нервов связывают со стимулированием миелинизированных афферентных волокон, что приводит к активации системы торможения болевой импульсации на сегментарном уровне (P.Hanno, 1998). Кроме того, ЧЭНС может уменьшать выраженность такого симптома ИЦ, как учащенное мочеиспускание.

Параметры ЧЭНС могут в значительной степени варьировать - это касается частоты импульсов (от 1 до 100 Гц), их формы и продолжительности (предпочтительнее двуфазный ток, однако в упрощенном варианте нередко используют униполярные прямоугольные импульсы; полагают, что наиболее эффективны короткие импульсы, длительностью 0, 1 мс). Оптимальные параметры ЧЭНС для лечения ИЦ до настоящего времени не определены.

Согласно этой методике, электроды площадью не менее 4 см2 каждый накладывают на расстоянии 10-15 см друг от друга сразу над симфизом лонных костей. Используют сначала высокочастотную ЧЭНС (50 Гц), при отсутствии эффекта от 1-месячного курса - низкочастотную электростимуляцию (до 2 Гц). Сеансы назначаются ежедневно, по 30-60 минут дважды в день. Сроки наступления улучшения, как и рекомендуемая продолжительность лечения, очень индивидуальны, эффект процедуры кумулятивный. Хорошие результаты или ремиссия были отмечены у трети пациентов, ЧЭНС в большей степени уменьшала боль, чем учащенное мочеиспускание.

Возможно, перспективным окажется еще один метод лечения болевого синдрома при ИЦ - метод сакральной нейромодуляции, механизм лечебного действия которой связывают с блокированием передачи болевых импульсов на сегментарном уровне и уровне спиноталамических путей, с активацией нисходящих тормозных путей, с воздействием на симпатическую нервную систему (M.Kemler и соавт., 2000). На смену первоначального инвазивного варианта сакральной нейромодуляции, когда электростимуляция S3-S4 корешков осуществлялась путем трансфораменального доступа, пришла методика чрескожной нейромодуляции; первые результаты являются обнадеживающими (C.Mather и 2001).

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При обнаружении язвочек Хуннера рекомендуется их трансуретральная резекция/лазерная коагуляция. Другие хирургические методы лечения ИЦ, несмотря на то что их было разработано множество (трансвезикальная инфильтрация тазового сплетения фенолом, диссекция мочевого пузыря с пересечением нервных волокон, супратригональная цистэктомия с увеличением мочевого пузыря при помощи илеоцекального угла и т.д.) в настоящее время применяются крайне редко, лишь при очень тяжелом безремиссионном течении заболевания (О.Лоран, А.Зайцев, 1996).

Алгоритм лечения интерстициального цистита. P.Hanno (1998) предлагает следующий алгоритм медикаментозного лечения ИЦ. Начинают с рациональной психотерапии (разъяснение пациенту особенностей болезни и ее течения), обучения диете и режиму дня, поведенческой терапии. При неэффективности этих мероприятий назначают лекарственные препараты. Вначале на протяжении 8 недель апробируют спазмолитики или ненаркотические анальгетики. При неэффективности назначают амитриптилин на протяжении 8 недель, если он оказывается неэффективным - гидроксизин на 8 недель.

Если эти мероприятия первой стратегической линии не дают эффекта, переходят к мероприятиям второй линии - к медикаментозным пероральным препаратам добавляют инстилляции. P.Hanno рекомендует следующую смесь для внутрипузырного введения: 50 мл ДМСО, 10 000 Ед гепарина, 10 мг триамцинолона, 44 мг-экв. бикарбоната. Инстилляции проводят 1 раз в неделю на протяжении 6 недель. Некоторые больные обучаются самокатетеризации и вводят себе раствор внутрипузырно при обострении заболевания. При недостаточной эффективности используют чрескожную электронейростимуляцию.

И лишь при неэффективности мероприятий второй линии к лечению добавляют натрия пентосан полисульфат, который пациент принимает на протяжении 6 месяцев с последующей переоценкой симптомов ИЦ, либо направляют больного на консультацию или лечение в специализированный центр боли.

Подавляющее число пациентов с ИЦ с помощью врачей приспосабливаются к своему заболеванию и продолжают вести нормальный образ жизни.

Нижегородская государственная медицинская академия.

**Список литературы**

Медицинская газета № 68 (7098) 8 сентября 2010