

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ

СИНДРОМ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ / ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.62-002.17(075.9)
ББК 56.965.6я78
С38

Авторы: канд. мед. наук, доц. Н. И. Доста; д-р. мед. наук, проф., зав. каф. урологии и нефрологии Д. М. Ниткин; канд. мед. наук, доц. Д. Т. Тарендь; д-р мед. наук, проф. А. А. Гресь; ст. преп. А. Д. Гапоненко

Рецензенты: д-р мед. наук, зав. лабораторией онкоурологической патологии хирургического отдела Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова А. И. Ролевич; канд. мед. наук, зав. урологическим отделением № 1 Минской областной клинической больницы П. В. Милошевский; каф. урологии Гомельского государственного медицинского университета

Синдром болезненного мочевого пузыря / интерстициальный цистит : учебно-методическое пособие / Н. И. Доста, Д. М. Ниткин, Д. Т. Тарендь [и др.]. – Минск : БГМУ, 2025. – 39 с.

ISBN 978-985-21-1748-7.

Отражает современное определение термина, представление об этиологии, патогенезе, патофизиологии, подходах к диагностике интерстициального цистита. Отдельное внимание уделено алгоритму лечения, подробно рассмотрены варианты всех видов консервативного, хирургического, а также других видов лечения с использованием рекомендаций Международной ассоциации по континенции (ICS).

Предназначено для слушателей, осваивающих образовательные программы переподготовки по специальности 9-09-0911-59 «Урология», повышения квалификации врачей-урологов (андрологов), акушеров-гинекологов, сексопатологов, врачей-хирургов, врачей общей практики, врачей-психотерапевтов, клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 616.62-002.17(075.9)

ББК 56.965.6я78

ISBN 978-985-21-1748-7

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальный цистит (ИЦ) является загадочным и разочаровывающим заболеванием как для пациентов, так и для врачей. Нередко это заболевание длительное время может оставаться нераспознанным и приводит к инвалидизации пациента. Традиционно его определяют как хроническое неинфекционное воспалительное заболевание мочевого пузыря неизвестной этиологии. Международная ассоциация по континенции (International Continence Society — ICS) предпочла термин «синдром болезненного мочевого пузыря» (Bladder Pain Syndrome — BPS). Было решено придерживаться такого термина, как синдром болезненного мочевого пузыря / интерстициальный цистит (Bladder Pain Syndrome / Interstitial Cystitis — BPS/IC). Нередко это заболевание проходит в клинической практике под рубрикой «синдром хронической тазовой боли». У пациентов с BPS/IC на протяжении более 6 месяцев имеются симптомы хронической боли внизу живота, дискомфорт, тяжесть и недомогание, связанное с мочевым пузырем, а также выраженные симптомы гиперактивного мочевого пузыря, такие как поллакиурия, никтурия и императивные позывы. У пациентов с явными симптомами BPS/IC иногда возникают также характерные цистоскопические или гистологические изменения в мочевом пузыре. Полная картина BPS/IC остается неясной. В настоящее время хорошо определенной клинической единицей является BPS/IC с поражениями Гуннера — характерными цистоскопическими находками в виде красноватых участков слизистой мочевого пузыря в сочетании с аномальными капиллярными структурами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

BPS/IC может возникать в любом возрасте, даже в детском. Наиболее часто данное заболевание диагностируется в среднем возрасте у женщин: встречается в 52–500 случаях на 100 000 населения, что, примерно, в 9 раз чаще, чем у мужчин, где этот показатель равен 8–41 случай на 100 000 населения. Интервал между первыми проявлениями симптомов средней степени выраженности и установлением диагноза находится в пределах 9 лет.

В своем исследовании Clemens et al. обнаружили, что распространенность BPS/IC в популяции женщин в США в исследовании Pacific Northwest составила 197 на 100 000 женщин и 41 на 100 000 мужчин. У тех пациентов, кому проводились такие диагностические процедуры, как цистоскопия и гидродилатация, распространенность BPS/IC составила 45 на 100 000 у женщин и 8 на 100 000 у мужчин. В этом же исследовании подсчитали, что 1-летняя заболеваемость пациентов с диагнозом BPS/IC составляла 21 на 100 000 женщин и 4 на 100 000 мужчин, а соотношение женщин и мужчин было 5 : 1.

Вместе с тем эпидемиологические показатели, имеющиеся в литературе, очень неоднородны, поскольку не существует единых диагностических стандартизованных критериев BPS/IC.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Причины и механизмы возникновения заболевания до настоящего времени остаются непонятными. Очень вероятно, что при BPS/IC речь идет о мультифакторном синдроме, что затрудняет не только диагностику, но и лечение. В настоящее время обсуждаются следующие **этиопатогенетические факторы**:

1. Дисфункция уротелия («дырявый» уротелий).
2. Воспаление.
3. Нейронная гиперактивность.
4. Инфильтрация МС (Mast Cells — тучные клетки).
5. Нарушения в системе микроциркуляции (сниженный кровоток).
6. Экзогенные субстанции (непереносимость гистамина)
7. Инфекции.
8. Дисфункция тазового дна.
9. Висцеральные взаимодействия между кишечником и пузырем.
10. Эндометриоз.
11. Факторы, не связанные с мочевым пузырем.
12. Аутоиммунитет.

Дисфункция уротелия («дырявый» уротелий). Как известно, стенка мочевого пузыря состоит из трех слоев: слизистой оболочки, состоящей из эпителиальных клеток, мышечного слоя и серозной оболочки. Уротелий слизистой оболочки мочевого пузыря покрыт слоем гликозаминогликанов (ГАГ). Последний обеспечивает непроницаемость слизистой оболочки и защиту ее от вредных веществ, находящихся в мочевом пузыре, в том числе и от микробов, которые попадают в его просвет из прямой кишки и влагалища. Попавшие в мочевой пузырь патогенные микроорганизмы способны разрушать ГАГ, проникать в межклеточные пространства и мышечный слой, вызывая в них воспалительный процесс. «Дырявый» уротелий позволяет моче попадать в интерстиций стенки мочевого пузыря, что также приводит к воспалению, которое может быть причиной симптомов BPS/IC. Дефекты в слизистой мочевого пузыря могут способствовать абсорбции потенциально токсичных веществ через его эпителий и вызвать хроническую воспалительную реакцию в субэпителиальных пространствах или сделать восприимчивой стенку мочевого пузыря к действию необычных агентов (антигенов), что приводит к аутоиммунному ответу. Пока остается неясным, является ли слой

ГАГ первично дисфункциональным, или его недостаточность связана с воздействием микробов и других агентов, или он вовсе отсутствует у пациентов с BPS/IC. Таким образом, повышенная проницаемость слизистой мочевого пузыря может быть связана либо с врожденной структурной или функциональной недостаточностью ГАГ, либо с приобретенной из-за токсинов и микробов, содержащихся в моче. Parsons et al. показали, что внутривезикулярное введение хлорида калия вызывает боль и императивные позывы примерно у 75 % пациентов с ИЦ по сравнению с < 5 % в контрольной группе, что свидетельствует о негерметичности слоя ГАГ. Позднее Parsons et al. предположили, что у пациентов с «уретральным синдромом» и положительным тестом на хлорид калия выявляется ранняя интермиттирующая стадия ИЦ. Таким образом, проникновение калия из мочи в глубокие слои стенки мочевого пузыря может рассматриваться как следствие денудации слизистой мочевого пузыря и являться пусковым механизмом симптомов BPS/IC. Возможно, существует связь между денудацией уротелия и усиленным иммунным ответом с формированием аутоиммунитета к ткани мочевого пузыря при BPS/IC с поражениями Гуннера. Ранее антиуротелиальные аутоантитела обнаруживались у пациентов с ИЦ, а также у них отмечалась высокая частота встречаемости высоких титров аутоантител в сыворотке крови и мочевом пузыре. В этом контексте интересно, что нарушения функций мочевого пузыря с гистологическими признаками отложений иммуноглобулина и комплемента в мочевом пузыре обычно отмечаются у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Шегрена, системная красная волчанка и аутоиммунный тиреоидит. Кроме того, симптомы со стороны нижних мочевых путей у этих пациентов напоминают симптомы у пациентов с BPS/IC и поражением Гуннера. И в дополнение, преобладание среди пациентов с данной патологией женщин и увеличение распространенности коморбидных системных аутоиммунных заболеваний являются хорошо известными эпидемиологическими особенностями BPS/IC. В совокупности эти данные убедительно свидетельствуют о возможной аутоиммунной природе BPS/IC с поражениями Гуннера. На животных моделях форсированный аутоиммунитет против ткани мочевого пузыря может вызвать хронический цистит, который по гистологии и симптоматике напоминает человеческий BPS/IC. Однако специфические аутоантитела против ткани мочевого пузыря не были выявлены у пациентов с BPS/IC с поражениями Гуннера, поэтому данная гипотеза остается спорной. Недавние исследования показали, что иммунные ответы при BPS/IC с поражениями Гуннера могут быть связаны с инфекцией мочевого пузыря. В этом контексте представляет большой интерес тот факт, что у женщин с ИЦ наблюдается более высокая распространенность патологических изменений бактериальной флоры мочи, выявленных при посеве, чем у пациенток без ИЦ. Кроме того, известно, что инфекция

вызывает аутоиммунный патогенез у лиц с генетической предрасположенностью. Дисфункция уротелиального барьера может способствовать инвазии микробов в слизистую оболочку мочевого пузыря. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что при BPS/IC с поражениями Гуннера могут развиваться аутоиммунные реакции против мочевого пузыря в сочетании с инфекцией. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования связи между аутоиммунитетом, оголением эпителия и инфекцией при BPS/IC с поражениями Гуннера.

Воспаление также рассматривается в качестве этиологической причины BPS/IC. MC, обнаруженные в интерстиции стенки мочевого пузыря, активированные различными механизмами и отвечающие за высвобождение vasoактивных веществ, вызывают воспалительную реакцию.

Некоторые исследования показали наличие MC вблизи чувствительных нервных окончаний мочевого пузыря при ИЦ. Как только эти клетки активизируются, возникает воспаление, которое протекает либо остро, либо в виде подострой реакции. Тот факт, что большинство пациентов с BPS/IC — женщины, позволяет предполагать, что воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря с участием MC может быть гормонально детерминирован эстрогенами. Воспалением именно в глубине стенки мочевого пузыря можно объяснить симптоматику у пациентов с цистоскопически нормальным мочевым пузырем при хорошей его емкости.

Пациенты с ИЦ имеют повышенную концентрацию в крови цитокинов, поддерживающих воспаление (IL-6, IL-10, IL-17A; лейкотриенов и воспалительных хемокинов (CXCL1, CXCL10). Дополнительно у пациентов с гуннеровским типом ИЦ присутствует повышенная экспрессия В- и Т-клеток иммунитета и провоспалительных генов. И все-таки патогномоничных гистологических находок при данной болезни не выявлено. Тем не менее, существует множество описаний различных признаков хронического воспаления, таких как изъязвления эпителия, эрозии, грануляции, кровоизлияния, воспалительные клетки (включая тучные), миопатия и мышечный фиброз. Вероятно, в будущем ультраструктурные гистологические исследования смогут дать возможность первично устанавливать диагноз BPS/IC, а не исключать другие заболевания при его диагностике. Иммунологическая воспалительная реакция BPS/IC с поражением Гуннера может быть вторичной и вызываться эндогенными патогенами, происходящими из клеточных компонентов (молекулярный паттерн, связанный с повреждением), подвергающихся воздействию иммунной системы после повреждения клеток ткани мочевого пузыря, вызванного механическим/химическим способом, аномальным метаболизмом или инфекцией. Кетамининдуцированный цистит, который, как известно, клинически имитирует BPS/IC с поражениями Гуннера, вызван прямым повреждением уротелия метаболитами кетамина в моче. Parsons et al. предположили, что

катионные компоненты мочи потенциально могут быть цитотоксичными для уротелиальных клеток, что приводит к повреждению слизистой мочевого пузыря. Некоторые пищевые метаболиты, лекарства и пищевые добавки также обладают цитотоксическим действием при воздействии на уротелий. Кроме того, сообщается, что при BPS/IC имеется изменение уровня антипролиферативного фактора или фактора роста, а также повышенная апоптотическая активность. Стойкий воспалительный стресс может вызвать клональную экспансию инфильтрирующих лимфоцитов. Эта гипотеза позволяет объяснить тот факт, что аутоантитела, о которых сообщалось ранее, не были специфичны для BPS/IC.

Нейронная гиперактивность. У пациентов с BPS/IC имеет место гиперэкспрессия TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1 — ванилоидные рецепторы 1-го типа) в слизистой и мышцах мочевого пузыря. У пациентов с гуннеровскими язвами дополнительно имеется четкое усиление высвобождения простагландинов. Кроме того, повышается активность симпатической нервной системы с изменением автономной функции и сегментарно повышенной болевой чувствительностью на фоне спинальной сенсibilизации.

Инфильтрация МС считается характерным маркером BPS/IC. До 2000 г. для идентификации МС при рутинной патологии использовалось окрашивание по Романовскому–Гимзе, толуидиновым синим, периодическое окрашивание реактивом Шиффа и иммуногистохимия С-KIT. Однако эти методы окрашивания не специфичны для человека. С 2000-х гг., когда было найдено МС-специфичное для человека антитело (против триптазы), появились новые данные, которые ставят под сомнение значение инфильтрации МС в развитии BPS/IC. Другие недавние исследования также показали, что повышенная плотность МС не может быть специфической гистологической особенностью BPS/IC. Ось взаимодействия «нерв – МС» (усиленное высвобождение нейропептидов из сенсорных и/или симпатических нервов) приводит к стойкой сенсibilизации афферентных нервов и местным воспалительным изменениям. Эти процессы, называемые нейрогенным воспалением, опосредуются МС. Нейротрансмиттеры, высвобождаемые периферическими нейронами, включая вазоактивный пептид, а также пептид, родственные гену кальцитонина, тахикинину или веществу Р, приводят к локальному воспалению мочевого пузыря.

Эти медиаторы воспаления действуют на афферентные нейроны по принципу положительной обратной связи, что приводит к увеличению высвобождения нейропептидов, которые еще больше усугубляют дегрануляцию тучных клеток и воспалительную реакцию (известную как ось взаимодействия «нерв – МС»). Постоянная стимуляция афферентных нервов приводит к изменению пластичности нейронов и сенсibilизации центральной нервной системы в ганглиях дорсальных корешков и верхних отделах спинного

мозга, что способствует развитию симптомов BPS/IC. Хитиназоподобный белок (YKL-40) — еще один белок, содержащийся в гранулах MC — также способствует стромальному отеку и фиброзу. Таким образом, MC играют свою роль в разнообразных патофизиологических процессах, включая синтез провоспалительных цитокинов, рекрутирование лейкоцитов, сенсibilизация афферентных нервов и ремоделирование сосудов.

Вместе с тем Gamper et al. сообщили, что не только количество MC, но и степень их дегрануляции существенно не различались между больными с BPS/IC и гиперактивным мочевым пузырем и пациентами без IC и боли в мочевом пузыре. Эти данные позволяют предположить, что функциональный вклад MC в патофизиологию BPS/IC также может быть преувеличенным. Учитывая непропорционально низкое количество проникающих MC по сравнению с другими проникающими воспалительными клетками при BPS/IC с поражениями Гуннера, маловероятно, что MC играют ключевую роль в его патогенезе. Между тем, основываясь на имеющихся данных, роль MC при BPS/IC без гуннеровских поражений не следует полностью сбрасывать со счетов, поскольку MC вовлечены в другие нарушения, характеризующиеся афферентной гиперчувствительностью и нейрогенным воспалением, которые, как известно, часто развиваются при данной патологии. Роль нейрогенного воспаления и инфильтрации MC при BPS/IC должны быть пересмотрены в свете категоризации данного заболевания и надлежащего его контроля.

Нарушения в системе микроциркуляция (сниженный кровоток).

При BPS/IC обнаружен усиленный и разрегулированный (не постоянно) ангиогенез, что приводит к образованию перичитами неполноценных сосудов, из которых возникают петехиальные гломеруляции при перерастяжении стенки (гидродилатации) мочевого пузыря. К тому же у пациентов с данной патологией снижен артериальный кровоток в мочевом пузыре.

Экзогенные субстанции (непереносимость гистамина). У пациентов с BPS/IC как типичное явление встречается непереносимость некоторых видов пищи, что может приводить к периферической и/или центральной гиперрегуляции, дисфункции эпителия мочевого пузыря и трансдукции сигналов между различными органами. Повышенное содержание гистамина в стуле у пациентов с ИЦ к тому же указывает на возможную толерантность к данному медиатору. Кроме того, иногда может выявляться повышенная экспрессия гистаминовых рецепторов в стенке мочевого пузыря.

Инфекции. Взаимосвязь между бактериальными и вирусными инфекциями и BPS/IC четко не доказана, и эта концепция пока все еще продолжает дискутироваться. На основе повышенных показателей клеточного апоптоза или экспансии MC в стенке мочевого пузыря у пациентов с BPS/IC могут быть выявлены взаимные связи между этими показателями.

Клинически инфекция мочевыводящих путей встречается в два раза чаще в анамнезе пациенток с BPS/IC, чем без него. Однако данный диагноз у пациенток с BPS/IC может быть неточным, т. к. многим он ставится предположительно, без культурального подтверждения. Проведенные в настоящее время исследования, пытающиеся выявить и задокументировать патогенный микроорганизм при BPS/IC, были безрезультатными. Несмотря на то что ни один вид микробов не является причиной ИЦ, небольшое исследование с применением шести пероральных антибиотиков показало общее улучшение состояния пациентов с BPS/IC на 48 % по сравнению с 24 % в группе плацебо ($P = 0,14$). Эти результаты можно интерпретировать как предположение, что антибиотики иногда могут быть полезны для лечения симптомов у некоторых пациентов, поэтому не исключается роль инфекции, не выявляемой классическими культуральными методами.

Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что бактерии, вызывающие BPS/IC, могут быть прихотливыми или присутствовать в небольшом количестве. Наличие инфекционного агента может не вызывать BPS/IC, но быть причиной иммунологического ответа. Вместе с тем существуют молекулярно-биологические методы, такие как ПЦР, которые используются для амплификации бактериальных генов при идентификации любых бактерий, присутствующих либо в ткани мочевого пузыря, либо в моче.

В своем исследовании 2012 г. Siddiqui et al. бросили вызов представлению, что ИЦ не связан с бактериальной колонизацией. Применив секвенирование рибосомной ДНК 16S, они охарактеризовали микробиоту мочи пациенток с ИЦ, сравнив ее с мочой здоровых женщин. Им не удалось обнаружить какой-либо конкретный патоген, общий для всех пациенток с ИЦ, но результаты показали значительные различия между бактериальными сообществами в двух группах. Большее количество *Lactobacillus spp.* было обнаружено в моче пациенток с ИЦ, при этом более 90 % идентифицированных бактерий принадлежали к определенному роду, по сравнению только с 60 %, обнаруженными в контрольной группе. До конца непонятно, играют ли эти находки роль в развитии ИЦ или они представляются как вторичный маркер заболевания. Исследование на различие между выявленными видами лактобактерий не проводилось, поэтому, возможно, что обнаруженные виды *Lactobacillus spp.* при ИЦ отличны от тех, которые связаны со здоровым мочевым пузырем. Дальнейшее изучение различий в микробиоте мочевыводящих путей при ИЦ, вероятно, приведет к лучшему пониманию роли инфекции (микробиоты) в этиопатогенезе данного заболевания и поможет в его диагностике и лечении.

Дисфункция тазового дна. У 87 % пациентов с ИЦ выявляется гипертонус тазового дна. Связанные с этим боли и напряжение триггерных точек мышц таза могут оказывать значительное влияние на болевую симптоматику

у таких больных. В настоящее время устранение дисфункции тазового дна — одно из перспективных направлений в лечении больных ИЦ.

Висцеральные взаимодействия между кишечником и пузырем. Частым сопутствующим заболеванием при BPS/IC является синдром раздраженного кишечника. Повышенная проницаемость мочевого пузыря и кишечника, а также нарушение тонких связей в клетках эпителия слизистых этих органов могут играть свою роль в возникновении симптомов BPS/IC.

Эндометриоз. В некоторых исследованиях было показано, что имеющийся эндометриоз существенно увеличивает риск развития ИЦ. Механизм взаимодействия данных заболеваний пока еще остается непонятным, однако при диагностике ИЦ не будет лишним исключить эндометриоз.

Факторы, не связанные с мочевым пузырем. Одновременное начало заболеваний, не связанных с мочевым пузырем, таких как синдром раздраженного кишечника, синдром хронического истощения, фибромиалгии, неврологические и психические заболевания, а также психосоматические и стрессовые расстройства необходимо учитывать при диагностике BPS/IC. Повышают также риск развития данного заболевания операции на органах малого таза, не связанные с мочевым пузырем.

Аутоиммунитет. Нередко у пациентов с BPS/IC в качестве сопутствующих выявляются аутоиммунные заболевания. Аутоантитела могут нередко определяться в плазме крови или в моче у пациентов с BPS/IC, что указывает на возможный аутоиммунный компонент в возникновении данного заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика BPS/IC часто представляется сложным и неблагоприятным мероприятием. Поскольку, как уже говорилось выше, пусковые факторы заболевания в большинстве своем неизвестны, необходимо обследовать пациента в нескольких направлениях. Это значит, что при дифференциальной диагностике нужно исключить много диагнозов (табл. 1). В случае BPS/IC речь идет не о четко определенной болезни, поэтому данный диагноз устанавливается методом исключений.

Таблица 1

**Дифференциальная диагностика интерстициального цистита
(по T. Bschleipfer Urologe, 2020)**

Профессиональная принадлежность болезней	Заболевания и состояния
Заболевания скелетной мускулатуры и связочного аппарата	Нарушение функции тазового дна, хронические боли в позвоночнике, фибромиалгии, грыжи

Профессиональная принадлежность болезней	Заболевания и состояния
Заболевания ЖКТ	Хронические воспаления кишечника, запоры, кишечная непроходимость, стенозы тонкой или толстой кишки, синдром раздраженного кишечника
Гинекологические заболевания	Эндометриоз/аденомиоз, аномалии развития (дополнительные яичники, удвоенная матка), онкологические заболевания, перекрут яичника, боли при овуляции, воспалительные заболевания органов таза, постлучевые боли, венозный застой в малом тазу (варикоз вен), стеноз цервикального канала (гематометра)
Неврологические причины	Генитальный герпес, синдром сдавления нервов, невралгии, нейропатии, ветряная оспа
Психические нарушения	Состояния аффекта, расстройства адаптации, шизофрения, шизоидальный тип личности и бредовые расстройства, соматогенные расстройства ЦНС
Урологические заболевания	Нарушения функции мочевого пузыря, химический цистит, хронические воспаления мочевого пузыря (бактериальные, паразитарные), хронический простатит, опухоли, лучевые циститы, уретральный синдром, уrolитиаз

Анамнез и физикальное обследование, а также исследования мочи (общий анализ, посев и цитологическое исследование) важны для исключения других заболеваний.

Как казуистический, Т. Bschiepfer приводит случай ИЦ у женщины после двух родов в анамнезе с отсутствием предшествующих заболеваний и операций. Пациентка жаловалась на боли при мочеиспускании (дизурия), а также на усиление боли при наполнении мочевого пузыря. Часто боли локализовались в нижней половине живота, а также при входе во влагалище. Иногда возникала диспареуния и боли глубоко в области крестца. Частота мочеиспусканий днем у пациентки доходила до 4 раз в течение часа и каждые 45 мин – 2 ч ночью. Объем мочеиспусканий колебался от 20 до 270 мл. Недержание мочи пациентка не отмечала. Рецидивирующей инфекции мочевых путей, а также нерегулярного стула у нее не было. Показатель качества жизни, связанного со здоровьем HRQoL (health-related quality of life), был равен 6/6. Пациентка сильно страдала от болезни и была почти не способна заниматься повседневной работой.

Таким образом, классический BPS/IC проявляется болью, которая усиливается при наполнении мочевого пузыря и ослабевает при его опорожнении.

Женщины, страдающие этим заболеванием, также могут жаловаться на циклическую или постоянную тазовую боль, ее обострения при овуляции, менструации или в предменструальный период, а иногда и диспареунию. Физикальное обследование, как правило, является неспецифическим. Действительно, только у небольшого количества пациентов с BPS/IC имеется болезненность в области мочевого пузыря при абдоминальном или тазовом исследовании или болезненность уретры при вагинальном исследовании. Цистоскопия с гидродилатацией остается стандартом диагностики BPS/IC, хотя их роль все еще является спорной.

При дифференциальной диагностике также важно различать две клинические формы BPS/IC: с поражениями Гуннера и без них. BPS/IC с поражениями Гуннера имеет доказанную гистологическую картину мочевого пузыря, которая проявляется оголением эпителия и хроническими воспалительными изменениями, характеризующимися панциститом и частым увеличением инфильтрирующих В-клеток, тогда как у BPS/IC без поражений Гуннера мало гистологических изменений в мочевом пузыре (рис. 1).

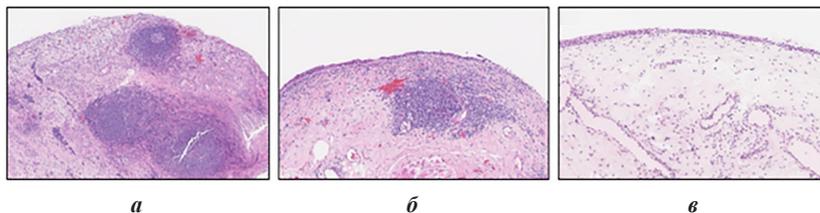


Рис. 1. Гистологические особенности BPS/IC:

а — с поражениями Гуннера (область поражения): наблюдаются плотные субэпителиальные воспалительные инфильтраты, денудация эпителия и увеличение неоваскуляризации, часто сопровождающееся лимфатическими фолликулами ($\times 9100$); *б* — с поражениями Гуннера (область без поражения): воспалительные изменения наблюдаются в неповрежденной зоне ($\times 9200$); *в* — без поражений Гуннера: небольшие воспалительные изменения с сохраненным уротелием ($\times 9200$)

Язвы Гуннера были описаны в 1914 г. Они располагаются в области купола и на боковых стенках мочевого пузыря, но не в треугольнике Льево, и возникают на фоне участков гиперемии слизистой оболочки, прилегающих к язве (рис. 2).

С тех пор как гломеруляции были описаны как точечные петехиальные кровоизлияния, наблюдаемые после гидродилатации, они стали основным цистоскопическим признаком BPS/IC. Тем не менее, не все пациенты с данным заболеванием имеют гломеруляции и не у всех пациентов с гломеруляциями имеет место BPS/IC. Также нет корреляции между наличием и выраженностью

гломеруляций и симптомами BPS/IC. В то же время наличие язвы Гуннера в значительной степени связано с болью и urgentными позывами к мочеиспусканию у пациентов.

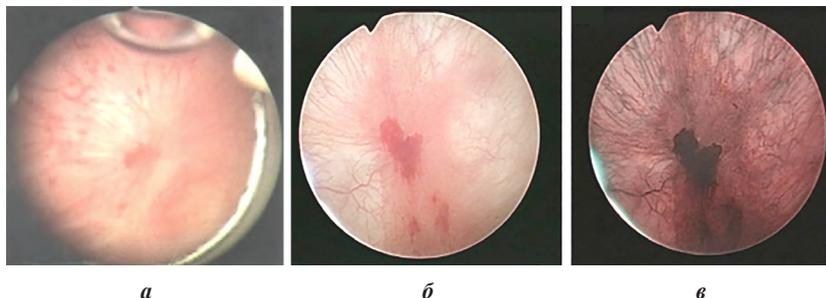


Рис. 2. Язвы Гуннера:

а — красноватое пятно слизистой оболочки без нормальной капиллярной структуры, покрытое ступками фибрина; *б, в* — рубцово-измененная слизистая, подчеркивается аномальная капиллярная зона в виде язвы

Недавно было обнаружено, что содержание оксида азота в моче значительно выше у больных с BPS/IC и поражениями Гуннера, чем у пациентов без них. Это может быть также важным тестом для разделения двух подгрупп пациентов.

Подозрение на гуннеровские язвы может вызвать необходимость выполнения цистоскопии и узкополосной томографии. Гломеруляции, надрывы и/или кровотечения в виде фонтанчиков могут наблюдаться сразу же после гидродилатации. Флоу-ЭМГ (флоу-электромиография) и/или уродинамическое исследование позволяют оценить сенсорику мочевого пузыря и его максимальную цистометрическую емкость.

Иногда приходится выполнять биопсию мочевого пузыря, чтобы исключить рак *in situ*. Проводится уродинамическое исследование для исключения гиперактивности детрузора. Ясно, что необходим удобный, неинвазивный и недорогой диагностический тест адекватной чувствительности и специфичности для ИЦ. Eickson рассматривал потенциальную роль маркеров мочи не только в диагностике ИЦ, но и как подсказку по патогенезу, а также для прогнозирования ответа на терапию, направленную на предполагаемую патофизиологию. Из 13 исследованных маркеров в сыворотке крови только антипролиферативный фактор (АПФ), гепарин-связывающий фактор роста, подобный эпидермальному (Heparin-binding EGF-like growth factor), эпидермальный фактор роста (EGF — epidermal growth factor) и IL-6 значительно отличались среди пациентов с ИЦ и бессимптомной контрольной группой на уровне $P < 0,0001$.

В настоящее время проводится много исследований по идентификации диагностических биомаркеров. Кроме NGF (nerve growth factor — фактор роста нервов), также обсуждаются и другие субстанции, в частности провоспалительные цитокины и хемокины.

Использование теста с хлоридом калия можно рассматривать как метод для оценки проницаемости эпителия мочевого пузыря, а также повышенной чувствительности к боли и как предиктор успешности лечения дефицита ГАГ. Ложноположительные результаты у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, гиперчувствительным мочевым пузырем, простатитом, лучевым циститом и острой инфекцией мочевых путей должны также приниматься во внимание. По возможности, могут использоваться также биопсия стенки мочевого пузыря и иммуногистохимическое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ

BPS/IC истощает как физически, так и эмоционально многих пациентов, вызывает тревогу у страдающих этим заболеванием.

Общепринятой и универсальной терапии ИЦ не существует. При изучении распространенности BPS/IC у 581 пациентов было выявлено 183 различных метода лечения. В лечении таких пациентов важны понимание и сочувственное отношение к ним медицинских работников.

Следует учитывать, что большая часть пациентов с BPS/IC — женщины. Вначале следует объяснить пациентке суть диагноза BPS/IC. Очень важно понимать, что предоставление больной конкретного названия синдрома имеет терапевтическую пользу: «У Вас есть явная болезнь, и у других людей может быть тоже эта болезнь, и это все не только в Вашей голове». Акцент на том, что существуют методы лечения BPS/IC и во многих случаях наступают ремиссии, успокаивает пациентку. Ее близкие также могут быть вовлечены в эти обсуждения, чтобы и они знали, что, хотя пациентка выглядит здоровой, на самом деле она испытывает сильную боль и страдания. Лечение подбирается индивидуально с целью облегчения симптомов. Некоторым пациенткам с незначительными симптомами могут потребоваться только советы и наблюдение, в то время как другим нужны пероральное лечение, инстилляции мочевого пузыря или даже хирургическое вмешательство.

Выбор подходящего лечения BPS/IC, как и диагностика, является сложной задачей. Отсутствие знаний в отношении этиопатогенеза и комбинация многих разрешающих факторов в развитии заболевания еще больше осложняют проблему. Поэтому для стандартизации ведения пациентов с BPS/IC используется так называемая система клинического фенотипирования UPOINT (urinary, psychological, organic, infection, neurological, tenderness), также

применяющаяся для классификации и лечения хронического простатита / хронического простатического синдрома. Для измерения тяжести симптомов используется шкала NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) (табл. 2). Система фенотипирования INPUT, основанная на UPOINT состоит из следующих доменов (разделов): инфекция (I), нервная система (N), психосоциальный домен (P), язвенный (U), мышечное напряжение (T). Первое исследование в этом направлении смогло показать, что пациенты с ИЦ в 65% случаев имеют 2 или 3 положительных домена, а в 5 % домены невозможно определить, что еще раз подчеркивает необходимость мультимодальной терапии.

Таблица 2

Индексы шкалы симптомов хронического простатита и синдрома хронической тазовой боли (ХП-СХТБ) (по версии Национального института здоровья, НИИ, США)

Домен I. Боль или дискомфорт											
1. За последнюю неделю испытывали ли Вы боль или дискомфорт в следующих местах?										Да	Нет
1а. Область между прямой кишкой и яичками (промежность)										1	0
1б. Яички										1	0
1в. Головка полового члена, вне связи с мочеиспусканием										1	0
1г. Ниже пояса, в области лобка, мочевого пузыря, в паху										1	0
2. За последнюю неделю испытывали ли Вы:										Да	Нет
2а. Боль или жжение при мочеиспускании?										1	0
2б. Боль или дискомфорт во время или после семяизвержения (оргазма)?										1	0
3. Как часто Вы испытываете дискомфорт в областях, указанных в пункте 1 домена I?											
Никогда										0	
Редко										1	
Иногда										2	
Часто										3	
Обычно										4	
Всегда										5	
4. Какому номеру соответствует интенсивность боли, которую Вы испытывали за последнюю неделю?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Нет боли										Тяжелейшая боль	
Сумма баллов по домену I:											

Домен II. Мочеиспускание	
5. Как часто за последнюю неделю Вы испытывали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	
Никогда	0
Меньше чем в 1 случае из 5	1
Меньше чем в половине случаев	2
Примерно в половине случаев	3
Более чем в половине случаев	4
Почти всегда	5
6. Как часто в течение последней недели Вам приходилось мочиться чаще чем каждые 2 часа?	
Никогда	0
Менее чем 1 раз из 5	1
Менее чем в половине случаев	2
В половине случаев	3
Более чем в половине случаев	4
Почти всегда	5
Сумма баллов по домену II:	
Домен III. Влияние симптомов на Вашу жизнь	
7. Как часто за последнюю неделю имеющиеся у Вас симптомы мешали Вам делать то, чем Вы обычно занимаетесь (работа, досуг и т. д.)?	
Никогда	0
Незначительно	1
Умеренно или в некоторой степени	2
Очень сильно	3
8. Как часто за последнюю неделю Вы думали об имеющихся у Вас симптомах?	
Никогда	0
Незначительно	1
Умеренно или в некоторой степени	2
Очень сильно	3
Сумма баллов по домену III:	
Домен IV. Качество жизни	
9. Как бы Вы чувствовали себя если бы Вам довелось провести остаток жизни с теми симптомами, которые наблюдались у Вас в течение последней недели?	
Замечательно	0
Удовлетворенным	1
В большей степени удовлетворенным	2
Смешанно (наполовину удовлетворенным, наполовину нет)	3

Домен IV. Качество жизни	
В большей степени неудовлетворенным	4
Несчастливым	5
Ужасно	6
Сумма баллов по доменам Индекса шкалы симптомов	
Боль: сумма подпунктов 1а, 1б, 1в, 1 г, 2а, 2б, 3 и пункта 4	
Симптомы, связанные с мочеиспусканием: сумма пунктов 5 и 6	
Влияние на качество жизни: сумма пунктов 7, 8 и 9	
Боль и мочеиспускание: сумма пунктов от 1 до 6	
Общая сумма баллов:	
<p>(1) Подсчитайте отдельно сумму баллов по доменам (боль, мочеиспускание, влияние на Вашу жизнь, качество жизни).</p> <p>(2) Сложите сумму баллов по доменам боль и мочеиспускание (интервал 0–31), получив при этом «оценку выраженности симптомов»:</p> <ul style="list-style-type: none"> – незначительно выраженные симптомы = 0–9; – средневывраженные симптомы = 10–18; – тяжелые симптомы = 19–31. <p>(3) Рассчитайте и запишите общую сумму баллов (интервал 0–43), которая определяется как «общая оценка». Оцените пациента по данной шкале при первом визите и затем периодически проводите оценку в ходе лечения или наблюдения, сравнивая с начальным показателем и с установленными нормами.</p>	

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Пероральные препараты

Антидепрессанты. *Амитриптилин* обычно используется из-за его обезболивающих свойств при нейрогенной боли. Он стал основным средством перорального лечения BPS/IC с показателем эффективности 64–90 % в течение 2–14 месяцев наблюдения. Дозировка — 25 мг перед сном, с постепенным увеличением до 75 мг в течение 2 недель. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование показало, что средняя балльная оценка симптомов снизилась с 26,9 до 18,5 в группе пациентов, принимающих амитриптилин, по сравнению с 27,6–24,1 в группе плацебо ($P = 0,005$). В частности, значительно уменьшились интенсивность боли и императивные позывы в группе амитриптилина по сравнению с группой плацебо ($P < 0,001$). Частота мочеиспусканий и функциональная емкость мочевого пузыря улучшились в гораздо большей степени в группе амитриптилина, но различия не были статистически значимы ($p = 0,063$, $p = 0,083$). Антихолинергические побочные эффекты были зарегистрированы у всех, кроме двух пациентов в группе амитриптилина (92 %) и у пяти пациентов в группе плацебо (21 %). Сухость во рту была наиболее частым

побочным явлением, о котором сообщалось в группе amitриптилина (79 %). Авторы исследования пришли к выводу, что терапия amitриптилином в течение 4 месяцев безопасна и эффективна для лечения BPS/IC.

Антигистаминные препараты. Так как роль тучных клеток в патогенезе BPS/IC не выяснена до конца, в терапии данного заболевания используются блокаторы гистаминовых H1-рецепторов, например гидроксизина гидрохлорид. Он назначается в начальной дозе 25 мг перед сном, затем она увеличивается до 50 мг на ночь и 25 мг утром в течение 2-недельного периода, если седативный эффект не является проблемой. По результатам исследований, симптоматическое улучшение наблюдалось у 30 % пациентов.

Пентозана полисульфат (ППС) — гепариноподобный сульфатированный полисахарид, который используется для лечения боли в мочевом пузыре и дискомфорта у взрослых пациентов с BPS/IC. Рекомендуемая доза — 100 мг 3 раза в день. Его предполагаемый механизм действия заключается в восполнении слоя ГАГ на слизистой оболочке мочевого пузыря. Однако Chiang et al., отметили, что *in vitro* он способен ингибировать секрецию гистамина тучными клетками, и это может быть еще одним объяснением действия данного препарата при ИЦ. В одном клиническом исследовании в общей сложности 121 пациент был рандомизирован в факториальное исследование для оценки ППС и гидроксизина в течение 18 месяцев. У 79 % участников были получены следующие результаты. Частота ответа на гидроксизин составила 31 % для тех, кто принимал данный препарат, и 20 % для группы плацебо ($P = 0,26$). Недостоверная тенденция наблюдалась в группе лечения ППС (34 %) по сравнению с группами без лечения данным препаратом (18 %, $p = 0,64$). Не было выявлено различия для любой из вторичных конечных точек (боль, urgenность и частота). Нежелательные явления были в основном незначительными и аналогичны описанным в предыдущих отчетах. Низкая общая частота ответа на ППС и гидроксизин предполагает, что ни один из них не приносил существенной пользы большинству пациентов с ИЦ. Между тем ППС является единственным пероральным препаратом, одобренным FDA США для облегчения боли или дискомфорта в мочевом пузыре, связанных с BPS/IC. Однако данный препарат не доступен во многих странах.

Антибиотики, такие как ципрофлоксацин, рифампицин и метронидазол, применялись с разной степенью эффективности. Эти средства не рекомендуются для длительного использования из-за их потенциального неблагоприятного эффекта.

Применение **опиоидной терапии** (наркотики) может быть рассмотрено у пациентов, у которых все формы консервативного лечения оказались безрезультатными в течение многих лет. Опиоиды эффективны при умеренной и сильной боли. Общие побочные эффекты включают седативное действие, тошноту, легкую спутанность сознания и зуд. Угнетение дыхания является

необычным и редким, если используются предписанные дозы. Могут возникать запоры, которые обычно лечат мягкими слабительными. Основной причиной отказа от употребления класса наркотиков является страх зависимости.

Циклоспорин А (ЦиА). В недавно проведенном исследовании в общей сложности 64 пациента были рандомизированы в соотношении 1 : 1 и получали по 1,5 мг/кг ЦиА два раза в день (27 женщин, 5 мужчин) или 100 мг ППС 3 раза в день (26 женщин, 6 мужчин) в течение 6 месяцев. Хотя нежелательных явлений в группе ЦиА было больше, чем в группе ППС, 29 пациентов завершили 6-месячное наблюдение в обеих группах. Частота мочеиспускания в течение 24 ч была значительно снижена в группе ЦиА по сравнению с группой ППС ($\geq 6,7 \pm 4,7$ против $\geq 2,0 \pm 5,1$ раза). Частота клинического ответа (согласно оценке глобального ответа) составила 75 % для ЦиА по сравнению с 19 % для ППС ($P < 0,001$). Авторы исследования пришли к выводу, что ЦиА более эффективен, чем ППС, при лечении BPS/IC.

Стоит отметить, что Nickel указывал в своей редакционной статье, что при заболевании, для которого не существует другого метода лечения, умеренная польза от применения лекарственного средства, показавшего лучшую эффективность в должным образом спланированных рандомизированных исследованиях, у некоторых пациентов лучше, чем ее отсутствие.

Внутрипузырные агенты

Промывание мочевого пузыря 50%-ным диметилсульфоксидом (ДМСО) является традиционным средством лечения. Это единственный внутрипузырный препарат, одобренный FDA для облегчения боли или дискомфорта в мочевом пузыре, связанных с BPS/IC. Вместе с тем появляются доказательства того, что такое лечение значительно влияет на мочевой пузырь и приводит к потере или уменьшению его сократительной способности. Было высказано предположение, что следует использовать ДМСО в более низких концентрациях (25 %). Использование ДМСО в последнее время не рекомендуется.

Внутрипузырное введение вакцины Calmette–Guérin (БЦЖ) показало свою эффективность в небольшом рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ИЦ. Оно проводилось с участием 265 человек, которые были рандомизированы для шести еженедельных двойных слепых внутрипузырных инъекций либо БЦЖ, либо плацебо, а затем наблюдались в общей сложности в течение 34 недель. Первичный результат был оценен на основе общего ответа пациента на 34-й неделе. Вторичные результаты включали 24-часовой дневник мочеиспускания, императивные боли, подтвержденные индексы симптомов BPS/IC и нежелательные явления. Улучшения первичных и вторичных исходов не достигли статистически значимого различия между БЦЖ и плацебо.

В последнее время наиболее часто применяются четыре препарата в виде монотерапии или в комбинациях для внутрипузырного введения:

- гиалуроновая кислота (Гиалуронан);
- хондроитина сульфат;
- гепарин;
- лидокаин.

Особенно многообещающим представляется использование гиалуроновой кислоты (Гиалуронан) одного либо в комбинации с хондроитином сульфатом или гепарина в комбинации с лидокаином.

Трансуретральные методы лечения

При трансуретральных методах используются преимущественно методики прямого введения лекарства в стенку мочевого пузыря, что облегчает и улучшает потребление лекарства. Результаты оказались хорошими при инъекциях онаботулинутоксина А (100 ЕД) в стенку мочевого пузыря. У 86 % лечившихся заметно уменьшились боли и одновременно увеличился объем мочевого пузыря. Ввиду имеющегося риска острой задержки мочи этот метод следует применять у тщательно подобранных пациентов. Излечению гуннеровских язв может способствовать инъекция в подслизистое пространство триамцинолона 10 мл, 40 мг/мл, в центр и по периферии язвы. Использование ионофореза, например с лидокаином и дексаметазоном, показало хорошую переносимость и эффективность с длительным уменьшением боли и увеличением емкости мочевого пузыря. И наконец, существует связь между трансуретральной гидродилатацией с регенерацией афферентных нервных волокон и противовоспалительным эффектом. Однако при проведении данной процедуры необходимо иметь в виду риски макрогематурии и надрывов стенки мочевого пузыря.

Гидродилатация является наиболее распространенным методом лечения BPS/IC отчасти из-за ее диагностической ценности, т. е. выявления гломеруляций. Chaï et al. отметили, что гидрорастяжение приводило к нормализации как АПФ, так и HB-EGF в моче уже через 2–4 ч после процедуры и продолжалось не менее 2 недель. Также Glemain et al. проверяли эффективность гидродилатации для лечения ИЦ через 6 месяцев и 1 год наблюдения для определения этого метода как прогностического фактора. Эффективность лечения составила 60 % через 6 месяцев и 43,3 % через 1 год. Наилучшие результаты наблюдались при объеме мочевого пузыря более 150 мл до процедуры.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К хирургическим методам лечения ИЦ относятся:

1. Электро- или лазерная фульгурация или резекция гуннеровских язв в комбинации с гидродилатацией.

2. Пудендальная нейромодуляция.
3. Тиббиальная нейростимуляция (мало данных).
4. Цистэктомия и отведение мочи: необладдер, тонкокишечный кондуит или уретерокутанеостомия (очень хорошие результаты, но необратимые последствия).

Резекция стенки мочевого пузыря или лазерная фульгурация язв обычно выполняются у пациентов с серьезными клиническими проявлениями поражения стенки мочевого пузыря (язвы Гуннера).

Аугментация мочевого пузыря или цистэктомия с деривацией мочи рассматриваются как крайняя мера, и эти вмешательства показаны только тогда, когда другие варианты лечения оказались безуспешными. В таких ситуациях можно рассматривать возможность хирургического лечения в виде заместительной цистопластики или отведения мочи с цистэктомией или без нее. Заместительная цистопластика с резекцией мочевого пузыря до треугольника и анастомозом дедубуляризованного сегмента кишки с остатком треугольника может быть использована у пациентов с небольшой емкостью мочевого пузыря, измеренной под наркозом. Долгосрочное (в среднем 9 лет) наблюдение за пациентами с цистопластикой продемонстрировало у 11 пациентов значительное уменьшение симптоматики, хотя двум пациентам потребовалась более поздняя цистэктомия из-за того, что у них развилась аденокарцинома в кишечном сегменте. Континентные резервуары редко используются из-за боязни повторяющихся болей в резервуаре. У таких пациентов для создания мочевого пузыря была успешно использована ретубулированная кишка.

ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Модификации поведенческих технологий с использованием электрической стимуляции достигли определенного успеха в подавлении гиперактивности мочевого пузыря. Чрескожная электрическая стимуляция нервов была предложена для облегчения боли и частого мочеиспускания. Умеренно успешными являются иглоукалывание и болевые блокады. Недавно была дана оценка пользы трансвагинальной мануальной терапии мускулатуры тазового дна (массаж Тиле), а также лазерной интравагинальной терапии. Проведен анализ 21 пациентки с документально подтвержденными симптомами BPS/IC с выраженной дисфункцией мышц тазового дна. Этот вид лечения значительно улучшил симптомы мочевого пузыря в дополнение к снижению тонуса тазовых мышц.

Сакральная нейромодуляция

Сакральная нейромодуляция (СНМ) — метод лечения нарушений мочеиспускания, который заключается в изменении передачи сигнала по афферентным

нервам, супрессии гиперактивности мускулатуры детрузора, стабилизации мышц тазового дна.

СНМ была разработана в 1980-е гг. рабочей группой под руководством Эмиля Танаго в Сан-Франциско и с тех пор успешно используется во всем мире.

Первое пробное исследование полученных параметров было проведено в 1997 г., чтобы получить разрешение FDA производить такие операции при стрессовом недержании мочи. Оказалось, что эффективность СНМ составила 76 % (47 % пациентов полностью удерживали мочу, у 29 % наступила 50%-ная редукция частоты эпизодов недержания) со стабильным клиническим эффектом на протяжении 18 месяцев.

Chai et al. исследовали 5-дневную стимуляцию S3 у шести пациентов с ИЦ. Было установлено статистически значимое снижение средней степени боли, императивных позывов и частоты мочеиспускания на протяжении этого срока наблюдения. Кроме того, исследования показали, что активность АПФ в моче и активность НВ-EGF имеют тенденцию к нормализации. Maher et al. выполняли аналогичную процедуру у 15 женщин с трудноизлечимым ИЦ и показали значительное уменьшение симптомов в течение 7–10 дней стимуляции. В недавних исследованиях у пациентов с рефрактерной формой ИЦ было зарегистрировано умеренное или заметное улучшение частоты мочеиспускания, императивных позывов, тазовой боли, тазового давления, недержания мочи и общего качества жизни при ВРS/IC с использованием модуляции 3-го крестцового нерва. Однако рандомизированные контролируемые исследования могли бы быть полезными для определения более объективной оценки эффективности этой методики.

Благодаря тому что методы операции и операционная техника многократно совершенствовались, сегодня в клиническую практику внедрена стандартная, минимально инвазивная, методика СНМ. В наборе имеется стимулятор, образующий электрические субсенсорные импульсы на специальном электроде Tined-lead, который в типичных случаях имплантируется в сакральный нерв S3 ягодичной области (рис. 3, 4, 5). Поскольку сакральные нервы S2–S4 обеспечивают иннервацию как мочевого пузыря, так и толстой кишки, то описываемый метод также позволяет лечить различные нарушения функции прямой кишки. Благодаря стабильности долгосрочных результатов СНМ рекомендуется как метод лечения гиперактивности мочевого пузыря, а также необструктивной хронической задержки мочи и недержания кала при нейрогенной дисфункции органов малого таза. Благодаря возможности простого проведения тестирования как диагностического мероприятия, спектр показаний для СНМ может быть расширен вплоть до лечения хронической тазовой боли и функциональных запоров.



Рис. 3. Электростимулятор Interstim II

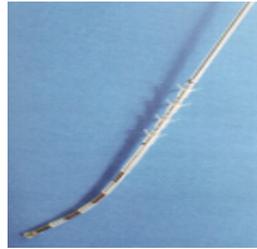


Рис. 4. Заостренный анкерный свинцовый электрод

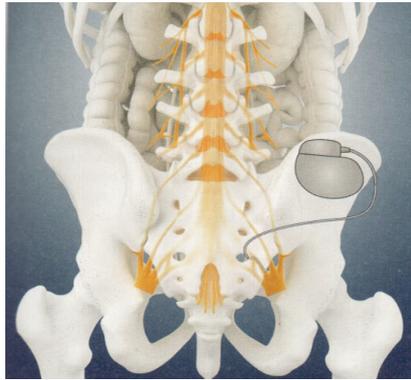


Рис. 5. Метод сакральной нейромодуляции

Механизм действия. Точный механизм действия СНМ, а также нейронный контроль за мочеиспусканием и актом дефекации пока еще полностью не выяснены. В настоящее время эксперты, на основании исследований на животных и на людях, исходят из того, что имеются единые механизмы как для мочевого пузыря, так и для прямой кишки. Дистальная часть толстой кишки и мочевой пузырь имеют одно и то же эмбриональное происхождение, а также общую периферическую иннервацию, которая координирует обе висцеральные функции. Аfferентные сигналы от мочевого пузыря и толстой кишки приходят на одни и те же сенсорные нейроны вместе. На модели животных было показано, что нейроны центров мочеиспускания варолиевого моста и ядер Баррингтона головного мозга также получают сигналы из толстой кишки. В последнее десятилетие закончились колебания в понимании механизмов действия нейромодуляции. Исследователи пришли к выводу, что действие СНМ не ограничивается органами таза (мочевым пузырем, прямой кишкой, мочеточниками или анальным сфинктером), а СНМ участвует

в процессе управления функцией органов малого таза в головном мозге и на спинальном уровне. Через афферентную стимуляцию сакральных нервов модулируются спинальные рефлексы, которые определенным образом реорганизуют нейронные сети в головном мозге. Прямая стимуляция детрузора или уретрального сфинктера при СНМ, наоборот, считается невозможной. На этой основе вместо термина «нейростимуляция» введен термин **«нейромодуляция»**, и главный эффект СНМ, весьма вероятно, неразрывно связан и обусловлен нейропластичностью головного мозга. Для понимания механизмов действия СНМ с помощью ПЭТ проводились и другие исследования активности головного мозга у пациентов с имплантированным стимулятором. При этом удалось показать, что СНМ в течение длительного лечения способна модулировать кортикальные и субкортикальные структуры, которые ответственны за сигналы, возникающие в головном мозге. К последним относятся (рис. 6):

- ощущение;
- осознание;
- позыв к мочеиспусканию.

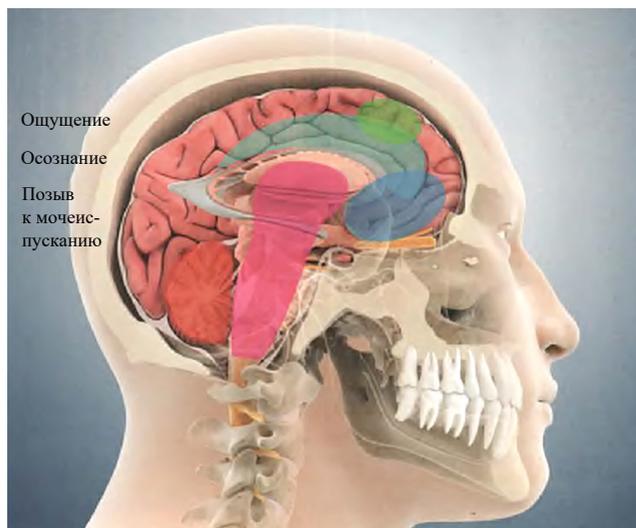


Рис. 6. Моделирование патологических афферентных сигналов на супраспинальном уровне с помощью СНМ

В областях головного мозга, которые управляют мочеиспусканием, например в орбитофронтальной области коры, поясной извилине или таламусе и дорсолатеральной прифронтальной области коры головного мозга наблюдается

изменение активности регионального церебрального кровообращения. В начале стимуляции, т. е. в острой фазе СНМ, в мозге модулируются поля, которые будут нести ответственность за последующие сенсорно-моторные навыки.

Афферентные нервные волокна от мочевого пузыря и прямой кишки приносят постоянные афферентные сигналы в головной мозг о чувстве наполнения и позыве к мочеиспусканию. По мере заполнения мочевого пузыря и прямой кишки эти раздражения становятся сильнее. Сигналы через синапсы в спинном мозге переносятся в стволочную часть и центральный мозг. Как только афферентные раздражения превышают определенные уровни, центры моста возбуждаются и в противовес ядрам Онуфа в спинном мозге вызывают расслабление уретрального или анального сфинктера. В это время мочевой пузырь или прямая кишка сокращаются. У больных с гиперактивным мочевым пузырем афферентные раздражения уже при незначительном наполнении сильно сокращают мочевой пузырь. И здесь включается действующий механизм СНМ: через модуляцию патологических афферентных сигналов они на спинальном и супраспинальном уровне блокируют (по аналогии теории блока ворот) стимуляцию спинного мозга для подавления боли. Подобным образом удастся объяснить действующий механизм СНМ при необструктивной задержке мочи из-за гиперактивного уретрального сфинктера, который тормозит опорожнение пузыря сильным афферентным ингибиторным сигналом.

Оперативная техника. СНМ эволюционировала до минимально-инвазивной манипуляции благодаря введению анкерного электрода, маленького импульсатора (стимулятора) и хирургической техники Сельдингера. Оперативный метод был в дальнейшем оптимизирован и усовершенствован для хорошо подготовленного в хирургическом плане уролога несмотря на непривычную топографию. Главным этапом СНМ является имплантация электродов: чем ближе подводится электрод к сакральному нерву (обычно S3), тем меньше сенсорные пороги. За счет этого может быть оптимизирована продолжительность жизни стимулятора. Поэтому низкие сенсорные пороги оказываются предикторами лучшего соответствия терапии и позволяют ожидать лучших функциональных результатов. Продолжительность службы импульсатора при амплитуде напряжения до 1 V составляет 5–7 лет. В будущем будут доступны взаимозаменяемые стимуляторы с более длительными сроками службы, комплектность которых у пациентов предполагает быть более высокой.

Выполнение операции. Все этапы операции проводятся в стационарных условиях под наркозом. Местная анестезия, как правило, не выполняется из-за опасности случайной инфильтрации целевых нервов и сенсорного стимуляционного ответа, который нежелателен в операционной. В целом, операция производится в 2 этапа: 1) диагностическая тестовая имплантация; 2) установка стимулятора на постоянной основе.

На I этапе выполняется диагностическая тестовая стимуляция. Она проводится или с помощью временного гибкого электрода (Peripheral-Nerve evolution (PNE)-Test) (рис. 7, а), или с помощью постоянного электрода (Tined-lead) (рис. 7, б). За клиническим эффектом наблюдают в течение 4 недель.

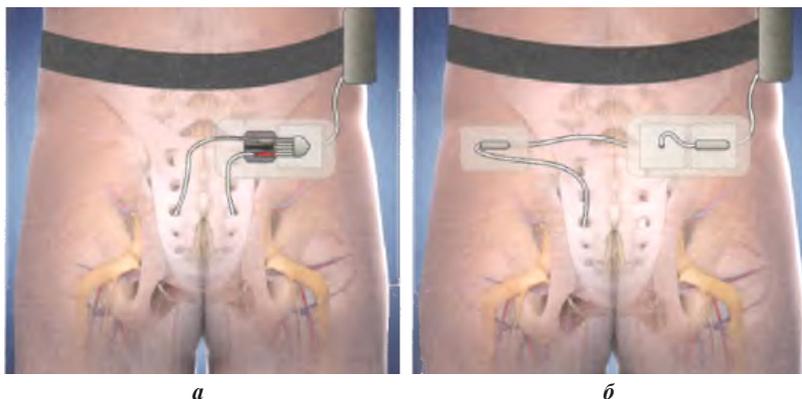


Рис. 7. Диагностическая тестовая стимуляция:

а — с помощью временного гибкого электрода; б — с помощью постоянного электрода

Редукция клинической симптоматики минимум на 50 % в течение испытательного срока и одновременное улучшение качества жизни являются показаниями для окончательной имплантации стимулятора на II этапе.

Преимуществом тестирования с временными электродами является меньшая инвазивность, меньшая стоимость и более легкое удаление электродов при неэффективности, поэтому такой метод применяется при наличии ограничений или при не понятной до конца сути терапии.

Тестирование с постоянными электродами инвазивно в большей мере, однако более чем у 40 % пациентов имеет место выраженный результат, а также лучшее укрепление электрода, дополнительные возможности программирования и удлинения фазы тестирования. Если проводить тестирование с Tined-lead-Electrode, время операции на II этапе сокращается. Необходимо только удалить покрывающий кабель кожух и соединить Tined-lead-Electrode со стимулятором. При безуспешном тестировании удалить Tined-lead-Electrode можно оперативным путем. Увеличение риска инфицирования пациента при удлинении этапа тестирования с постоянным электродом на практике не подтверждено.

Во время тестирования наблюдается моторный стимуляционный ответ в форме видимых сокращений тазового дна, ануса, подошвенное сгибание пальцев, что расценивается как прогностически благоприятный фактор

высокого значения сенсорного ответа. При выполнении манипуляции крестец должен находиться в горизонтальном положении, чтобы облегчить более легкий доступ к его отверстиям. С помощью рентгеноскопии можно произвести так называемую маркировку (рис. 8). Горизонтальная линия обозначает нижний край подвздошно-крестцового сочленения (верх S3), а вертикальные линии — внутренний край крестцового отверстия.

С помощью пункционной иглы под латеральным просвечиванием производится пункция до места вхождения в крестцовое отверстие S3, которое располагается в краниально-медиальном квадранте. Там из крестцового канала выходят сакральные нервы. Угол вхождения в типичных случаях составляет 60° , что рекомендуется строго соблюдать (рис. 9).

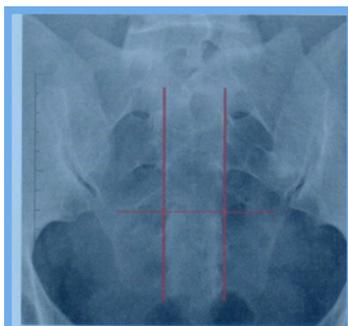


Рис. 8. Маркировка при рентгеноскопии



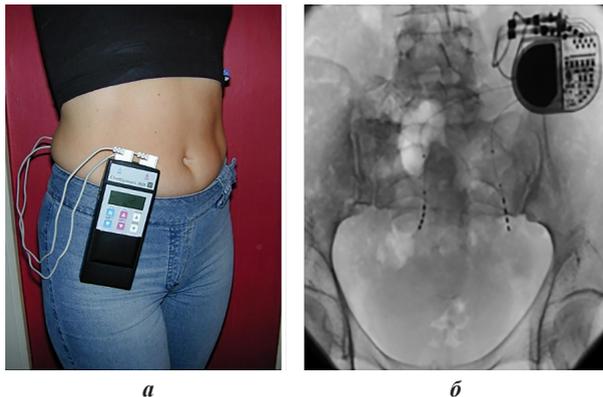
Рис. 9. Пункция S3

Позиция пункционной иглы при силе стимуляции менее 2 мА оптимизирована на двигательный ответ. Если доминирует характерное для S3 подошвенное сгибание большого пальца стопы при незначительной силе стимуляции, а не сокращения тазового дна, тогда можно воспользоваться отверстием S4, при котором движения стоп отсутствуют.

Хороший клинический эффект на этапе тестирования может предвещать хороший финальный результат (рис. 10).

Пункция S2 не рекомендуется, поскольку наблюдаемые характерные ротации стопы позже при меньших сенсорных пороговых раздражениях могут приводить к неприятным болезненным парестезиям.

Имплантация стимулятора. После успешного проведения фазы тестирования и фиксации двигательного ответа, производится имплантация Tined-lead-Electrode по Сельдингеру в ягодичную область на 3–4 пальца ниже гребня подвздошной кости или на переднюю брюшную стенку (рис. 11). Более предпочтительной локализацией является ягодичная, поскольку укорачивается путь импульса от стимулятора до нервного корешка.



а

б

Рис. 10. Стадия тестирования:

а — внешний вид установленного стимулятора; *б* — рентгенограмма пациента с установленным стимулятором

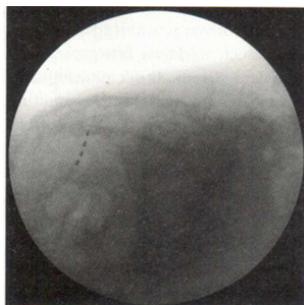


Рис. 11. Имплантация стимулятора

Это в свою очередь уменьшает порог сопротивления. Чтобы избежать послеоперационных болей, стимулятор имплантируется под скарповскую фасцию.

Программирование. Программирование производится в первые сутки после операции, но не сразу после наркоза, поскольку восприятие стимуляционных раздражений и парестезий после наркоза накладываются и приводят к неправильной интерпретации результатов. Это особенно важно, если процедура имплантации электрода проводилась под местной анестезией. Стандартными параметрами являются: частота 14 Hz при длительности 210 μ s. Обычно стимуляция осуществляется в постоянном режиме. Пациенты получают пульт дистанционного управления, с помощью которого они при необходимости могут включить или выключить стимулятор или изменить

силу стимуляции. Выключение стимулятора во время мочеиспускания или дефекации не рекомендуется. Пребывание в стационаре составляет 2–3 дня.

Дискуссия о том, проводить одностороннюю или двустороннюю модуляцию продолжается (рис. 12). При сложных показаниях или необструктивной задержке мочи предпочитают билатеральную модуляцию.

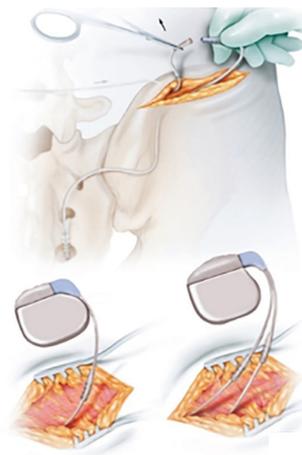


Рис. 12. Варианты стимуляции — одно- и двусторонняя

В табл. 3 представлены основные методы лечения, которые в той или иной мере показали свою эффективность в лечении различных проявлений интерстициального цистита. Безусловно, это далеко не полный перечень лекарств и тем более не окончательный вариант лекарственного лечения этого малопонятного, коварного заболевания. Логично предположить, что по мере постижения тайн этиопатогенеза интерстициального цистита количество методов его лечения существенно сократится.

Таблица 3

Методы лечения интерстициального цистита

Препарат (метод) / способ применения	Механизм действия	Замечания
Пентозана полисульфат (Эльмирон™), оральный	Синтетический ГАГ; восстанавливает слой ГАГ мочевого пузыря	Только FDA одобрило пероральное лечение. Для достижения эффективности может потребоваться 3–6 месяцев. Доза: 100 мг 3 раза в день

Препарат (метод) / способ применения	Механизм действия	Замечания
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин (Элавил™), имипрамин (Тофранил™), нортриптилин (Памелор™); оральный	Антихолинергический блокатор гистамина. Уменьшение боли, седативное действие. Преобладающим эффектом при ИЦ является обезболивание и улучшение сна	При ИЦ доза начинается от 10–25 мг и постепенно увеличивается до 75 мг. Если трициклические антидепрессанты не переносятся, можно попробовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Антигистаминные препараты: гидроксизин (Вистарил™), циметидин (Тагамет™), лоратадин (Кларитин™); оральный	Блокируют активацию тучных клеток; некоторая антихолинергическая активность	Для достижения эффекта может потребоваться до 3 месяцев. Наиболее полезен для пациентов с аллергией в анамнезе в дополнение к ИЦ. Вистарил дозированный по 25–75 мг. Тагамет в дозе 300 мг в день. Кларитин 10 мг 1 раз в день
Габапентин (Нейронтин™); оральный	Противоэпилептическое средство, применяемое для лечения нейропатической боли и симпатической сохраняющейся боли при рассеянном склерозе	Безопасен, имеет мало побочных эффектов. Доза начинается с 300 мг при рассеянном склерозе и увеличивается до 1600 мг в 3 приема в день
Антихолинергические средства / спазмолитики: оксибутинин (Дитропан XL™), толтеродин тартрат (Детрол™); оральный	Снижает urgency и помогает улучшить емкость мочевого пузыря	Полезен для некоторых пациентов. Недержание мочи не проблема при ИЦ. Доза для Дитропана XL — 5–30 мг в день. Детрол — 2 мг в день
Мочевые анальгетики: феназопридина гидрохлорид (Puridium™); оральный	Уменьшают боль в мочевом пузыре	Доза составляет 100–200 мг 3 раза в день после еды в течение 2 дней

Препарат (метод) / способ применения	Механизм действия	Замечания
Диметилсульфоксид (ДМСО, Римсо-50™), внутрипузырно	Противовоспалительное средство. Местная анальгезия, мышечный релаксант, бактериостатический эффект, улучшение всасывания лекарств	Первый препарат для лечения ИЦ, одобренный FDA. Может вызывать временные спазмы и раздражительность. Запах чеснока изо рта через 24–48 ч после инстилляций. Заливать каждые 1–2 недели на 4–8 ч. Можно обучить самостоятельному лечению
Гепарин, внутрипузырно	Восполняет ГАГ-слой мочевого пузыря; противовоспалительное средство	Доза составляет 2500–5000 ЕД 3 раза в неделю. Внутривезикулярная доза — 10 000 ЕД 3–5 раз в неделю. Можно комбинировать с ДМСО
Гиалуроновая кислота (Цистистат™), внутрипузырно	Восстанавливает ГАГ-слой мочевого пузыря	Доза составляет 40 мг ежедневно в течение 4 недель
БЦЖ, внутрипузырно	Механизм действия неизвестен. Может стимулировать иммунную реакцию	Шесть еженедельных инстилляций
Чрескожная электростимуляция (TENS)	Электрические импульсы блокируют болевые сигналы в поверхностных тканях	—
Сакральная нейромодуляция. Имплантируется хирургическим путем	Электрические импульсы к крестцовому нерву, который управляет мочевым пузырем. Уменьшение боли и укрепление мышц	Имплантируется после пробы временным стимулятором
Физиотерапия	Укрепляет мышцы тазового дна, уменьшает спастичку	Направление к семейному врачу, знакомому с анатомией тазового дна и триггерными точками
Биологическая обратная связь с электростимуляцией или без	Укрепляет мышцы тазового дна, уменьшает спастичку	—

РЕЗЮМЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

В данном издании подчеркнуты принципиальные различия между BPS/IC с поражением Гуннера и без него. BPS/IC с поражениями Гуннера — это воспалительное заболевание мочевого пузыря, потенциально связанное с усиленным иммунным ответом и инфекцией, тогда как BPS/IC без поражений Гуннера — невоспалительное заболевание с небольшим количеством доказательств воспалительной этиологии заболевания. Таким образом, важно понимать, что BPS/IC не представляет собой серию одного расстройства, а включает в себя множество «отдельных» расстройств. На основании симптоматики BPS/IC можно разделить на фенотипы, ориентированные на мочевой пузырь, и фенотипы, выходящие за пределы мочевого пузыря. Первый вариант может быть представлен BPS/IC с поражением Гуннера и проявляться более сильной болью в мочевом пузыре/уретре, меньшей емкостью мочевого пузыря, специфическим клиническим прогнозом и небольшим количеством сопутствующих заболеваний. К фенотипам, выходящим за пределы мочевого пузыря, относится BPS/IC без поражений Гуннера. При данной клинической форме часто имеются соматические симптомы и выявляются нарушения регуляции мочеиспускания, большая анатомическая емкость мочевого пузыря и большее количество сопутствующих системных состояний.

Однако с помощью клинического фенотипирования, основанного на демографических характеристиках пациентов, на наличии других сопутствующих заболеваний и симптомов и на тяжести симптомов, а также на характеристиках, измеряемых с помощью проверенных систем оценки, таких как UPOINT, на наличии индексов симптомов ИЦ, невозможно определить форму с поражениями Гуннера или без них. Между тем гистология мочевого пузыря может дифференцировать эти две формы. Поэтому сегодня имеются предложения, чтобы классифицирование BPS/IC проводилось на основе цистоскопического (и гистологического) исследования при первоначальном диагнозе, чтобы обеспечить конкретные клинические и исследовательские методики, оптимизированными для каждого подтипа.

Например, при лечении пациентов с поражениями Гуннера следует назначать местные фульгурации и инъекции стероидов, внутривезикулярные инстиляции ДМСО и введение ЦиА. Напротив, нейромодуляционная терапия и/или мультидисциплинарная стратегия терапии, направленная на лечение сопутствующих соматоформных расстройств и форм нарушения регуляции аффекта, может быть обоснована для пациентов с BPS/IC без поражений Гуннера. В совокупности, индивидуальный подход, нацеленный на уменьшение хронического воспаления и эпителиальной денудации при BPS/IC с поражениями Гуннера или на сенсibilизированные изменения нервной системы,

уротелиальную дисфункцию и психосоциальные проблемы при BPS/IC без поражений Гуннера могут быть разумными и привести к лучшим результатам в клиническом ведении и будущих исследованиях данного заболевания.

Диагноз ИЦ — это диагноз исключения. Необходимо стараться выбирать наименее инвазивное лечение, и только после исчерпания всех возможных консервативных вариантов следует рассматривать хирургическое лечение.

К сожалению, пока невозможно предложить пациенту стратегию лечения, основанную исключительно на фактических данных, но обзор имеющихся доказательств предполагает, что консервативная, поддерживающая терапия, пероральное лечение полисульфатом пентозана, amitриптилином или гидроксизиним может принести пользу некоторым пациентам. Ни один из этих методов не является универсально эффективным, поэтому лечение требует последовательности в назначениях, пока не будет достигнуто заметное облегчение симптомов. Гидродилатация дает превосходные, но временные результаты у некоторых пациентов, особенно с тяжелым воспалением. Имеются документальные подтверждения, что внутрипузырное лечение гепариноподобными препаратами, диметилсульфоксидом или вакциной БЦЖ представляется также эффективным для некоторых пациентов. Однако для большинства пациентов спасение связано с будущими успехами в разгадке тайн этого коварного заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bacteriology* of urinary bladder tissue and urine in interstitial cystitis / G. J. Domingue, G. M. Ghoniem, L. Human [et al.] // *Journal of Urology*. – 1996. – Vol. 156. – P. 1843–1845.
2. *Prevalence* and incidence of interstitial cystitis in amanged care population / J. Q. Clemens, R. T. Meenan, M. C. Rosetti [et al.] // *Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 173, № 1. – P. 98–102.
3. *Parsons, C. L.* Role of toxic urine in interstitial cystitis / C. L. Parsons // *Journal of Urology*. – 1990. – Vol. 143. – P. 373A.
4. *Parsons, C. L.* Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome / C. L. Parsons, P. Zupkas, J. K. Parsons // *Urology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 428–433.
5. *Local immune response* in bladder pain syndrome / interstitial cystitis ESSIC type 3C / M. Gamper, V. Viereck, J. Eberhard [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2049–2057.
6. *Urinary nerve growth factor* correlates with the severity of urgency and pain / S. W. Kim, Y. J. Im, H. C. Choi [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2014. – Vol. 25. – P. 1561–1567.
7. *Bladder mast cell expression* of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis / X. Pang, M. M. Cotreau-Bibbo, G. R. Sant [et al.] // *British Journal of Urology*. – 1995. – Vol. 75. – P. 154–161.
8. *Cytokine expression* in patients with bladder pain syndrome / interstitial cystitis ESSIC type 3C / Y. Logadottir, D. Delbro, M. Fall [et al.] // *Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 192. – P. 1564–1568.
9. *Urinary chemokines* as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis / P. Tyagi, K. Killinger, V. Tyagi [et al.] // *Journal of Urology*. – 2012. – Vol. 187. – P. 2243–2248.
10. *Increased mRNA expression* of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis / Y. Homma, A. Nomiya, M. Tagaya [et al.] // *Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 190. – P. 1925–1933.
11. *Segmental hyperalgesia* to mechanical stimulus in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: evidence of central sensitization / H. H. Lai, V. Gardner, T. J. Ness [et al.] // *Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 191. – P. 1294–1299.
12. *Increased vascular endothelial growth factor expression* in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: its association with pain severity and glomerulations / H. Kiuchi, A. Tsujimura, T. Takao [et al.] // *BJU International*. – 2009. – Vol. 104. – P. 826–831.
13. *Is bladder blood flow* an etiologic factor for the bladder pain syndrome / Ö. Özçağlayan, M. Akgül, C. Yazıcı // *Neurourology and Urodynamics*. – 2019. – Vol. 38. – P. 1135–1141.
14. *Differential expression* of histamine receptors in the bladder wall tissues of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis — significance in the responsiveness to anti-histamine treatment and disease symptoms / H. Shan, E. W. Zhang, P. Zhang [et al.] // *BMC Urology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 115.
15. *Assessment of the lower urinary tract microbiota* during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP network study / J. C. Nickel, A. Stephens, J. R. Landis [et al.] // *Journal of Urology*. – 2016. – Vol. 195. – P. 356–362.
16. *Bacteriology* of urinary bladder tissue and urine in interstitial cystitis / G. J. Domingue, G. M. Ghoniem, L. Human [et al.] // *Journal of Urology*. – 1996. – Vol. 156. – P. 1843–1845.

17. *A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls* / S. Keay, R. Schwalbe, A. Trifillis [et al.] // *Urology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 223–229.
18. *Assesing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons* / H. Siddiqui, A. J. Neberbragt, K. Lagesen [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 244.
19. *The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development* / D. S. Engeler, A. P. Baranowski, P. Dinis-Oliveira // *European Urology*. – 2013. – Vol. 64. – P. 431–439.
20. *Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study* / C. C. Wu, S. D. Chung, H. C. Lin // *Neurourology and Urodynamics*. – 2018. – Vol. 37. – P. 1413–1418.
21. *Before the onset of interstitial cystitis/bladder pain syndrome, the presence of multiple non-bladder syndromes is strongly associated with a history of multiple surgeries* / J. W. Warren, V. Morozov, F. M. Howard [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2014. – Vol. 76. – P. 75–79.
22. *Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome* / Y. Homma, T. Ueda, H. Tomoe [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 597–615.
23. *Bschleipfer, T. Interstitielle Cystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS)* / T. Bschleipfer // *Urologe*. – 2020. – Vol. 59, № 9. – P. 1123–1134.
24. *Diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC/BPS): S2k guideline of the German Society of Urology* / T. Bschleipfer, R. Doggweiler, D. Schultz-Lampel [et al.] // *Urologe A*. – 2019. – Vol. 58. – P. 1313–1323.
25. *Erickson, D. R. Urine markers of interstitial cystitis* / D. R. Erickson // *Urology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 15–21.
26. *Comparison of inflammatory urine markers inpatients with interstitial cystitis and overactive bladder* / A. Furuta, T. Yamamoto, Y. Suzuki [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2018. – Vol. 29. – P. 961–966.
27. *Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis* / A. Niimi, Y. Igawa, N. Aizawa [et al.] // *Neurourology and Urodynamics*. – 2018. – Vol. 37. – P. 1113–1119.
28. *Sensory hyperinnervation distinguishes bladder pain syndrome/interstitial cystitis from overactive bladder syndrome* / S. Regauer, M. Gamper, M. K. Fehr // *Journal of Urology*. – 2017. – Vol. 197. – P. 159–166.
29. *Treatments used in women with interstitial cystitis: the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) study experience* / E. Rovner, K. J. Propert, C. Brensinger [et al.] // *Urology*. – 2000. – Vol. 56. – P. 940–945.
30. *Shoskes, D. A. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system* / D. A. Shoskes, J. C. Nickel // *World Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 31. – P. 755–760.
31. *Hanno, P. H. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis* / P. H. Hanno // *Urologic Clinics of North America*. – 1994. – Vol. 21. – P. 89–92.
32. *A prospective, randomised, placebo-controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis* / A. Van Ophoven, S. Pokupic, A. Heinecke, L. Hertle // *Journal of Urology*. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 533–536.

33. *Theoharides, T. C.* Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis / T. C. Theoharides, G. R. Sant // *Urology*. – 1997. – Vol. 49 (5A suppl). – P. 108–110.
34. *Pentosan* polysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellularcalcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis / G. Chiang, P. Patra, R. Letourneau [et al.] // *Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 164. – P. 2119–2125.
35. *Cyclosporine A* and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study / J. Sairanen, T. L. Tammela, M. Leppilahi [et al.] // *Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174, N 6. – P. 2235–2238.
36. *Nickel, J. C.* Interstitial cystitis: an elusive clinical target? / J. C. Nickel // *Journal of Urology*. – 2003. – Vol. 170. – P. 816–817.
37. *The efficacy* of intravesical TICE strain bacillus Calmette–Guérin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial / K. Peters, A. Diokno, B. Steinert [et al.] // *Journal of Urology*. – 1997. – Vol. 157. – P. 2090–2094.
38. *A randomized* controlled trial of intravesical bacillus Calmette–Guerin fortreatment refractory interstitial cystitis / R. Mayer, K. G. Propert, K. M. Peters [et al.] // *Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 173, № 4. – P. 1186–1191.
39. *On- and post-treatment* symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis / A. Nomiya, T. Naruse, A. Niimi [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 20. – P. 1118–1122.
40. *Alkalinized* lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis / C. L. Parsons, P. Zupkas, J. Proctor [et al.] // *Journal of Sexual Medicine*. – 2012. – Vol. 9. – P. 207–212.
41. *AUA guideline* for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome / P. M. Hanno, D. A. Burks, J. Q. Clemens [et al.] // *Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 185. – P. 2162–2170.
42. *Ulcerative* and nonulcerative forms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis do not differ in symptom intensity or response to onabotulinumtoxin A / R. Pinto, T. Lopes, D. Costa [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 1030–1034.
43. *Cox, M.* Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner’s ulcer subtype interstitial cystitis / M. Cox, J. J. Klutke, C. G. Klutke // *The Canadian Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 4536–4540.
44. *Clinical* and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis / J. D. Fleischmann, H. N. Huntley, W. B. Shingleton [et al.] // *Journal of Urology*. – 1991. – Vol. 146. – P. 1235–1239.
45. *Bladder* stretch alters urinary heparin-binding epidermal growthfactor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis / T. C. Chai, C.-O. Zhang, J. L. Shoenfelt [et al.] // *Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 163. – P. 1440–1444.
46. *Prolonged* hydrodistension of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year / P. Glemain, C. Riviere, L. Lenomand [et al.] // *European Urology*. – 2002. – Vol. 41. – P. 79–84.
47. *Modified* Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction / I. A. Oyama, A. Rejba, J. C. Lukban [et al.] // *Urology*. – 2004. – Vol. 64, № 5. – P. 862–865.
48. *Percutaneous* sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis / T. C. Chai, C.-O. Zhang, J. W. Warren, S. K. Keay // *Urology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 643–646.

49. *Peters, K. M.* Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique / K. M. Peters, J. M. Carey, D. B. Konstandt // *International Urogynecology Journal*. – 2003. – Vol. 14, N 4. – P. 223–228.

50. *Доста, Н. И.* Сакральная нейромодуляция в лечении нарушений мочеиспускания: учеб.-метод. пособие / Н. И. Доста. – Минск: Белорус. мед. акад. последиплом. обр., 2020.

51. *Urinary* conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: II. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? / A. Elzawahri, N. K. Bissada, S. Herchorn [et al.] // *Journal of Urology*. – 2004. – Vol. 171. – P. 1559–1562.

52. *Tanago, E. A.* Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future / E. A. Tanago, R. A. Schmidt // *Urology*. – 1982. – Vol. 20, № 6. – P. 614–619.

53. *Parsons, C. L.* Role of toxic urine in interstitial cystitis / C. L. Parsons // *Journal of Urology*. – 1990. – Vol. 143. – P. 373A.

54. *Parsons, C. L.* Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome / C. L. Parsons, P. Zupkas, J. K. Parsons // *Urology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 428–433.

55. *Local* immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C / M. Gamper, V. Viereck, J. Eberhard [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2049–2057.

56. *Do* the urinary bladder and larg bowel interact, in aickness or in health? / A. P. Malykhina, J. J. Wyndaele, K. E. Andersson [et al.] // *Neurourology and Urodynamics*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 352–358.

57. *Kessler, T. M.* Sacral modulation for urinary retention / T. M. Kessler, C. J. Fowler // *Nature Clinical Practice Urology*. – 2008. – Vol. 5, № 12. – P. 657–666.

58. *Different* brain effect during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators / B. F. Blok, J. Groen, J. L. Bosch [et al.] // *BJU International*. – 2006. – Vol. 98, № 6. – P. 1238–1243.

59. *Pinelli, M.* Latest technologic and surgical developments in using InterStimTherapy for sacral neuromodulation: impact on treatment, success and safety / M. Pinelli, K. D. Sievert // *European Urology*. – 2008. – Vol. 54, № 6. – P. 1287–1296.

60. *Sacral* root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: prospective randomised clinical trial / E. H. Weil, J. L. Ruiz-Cerda, P. H. Eerdman [et al.] // *European Urology*. – 2000. – Vol. 37, № 2. – P. 161–171.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Эпидемиология	3
Этиопатогенез и патофизиология	4
Диагностика	10
Лечение	14
Резюме и перспективы на будущее	32
Список использованной литературы.....	34

Учебное издание

Доста Николай Иванович
Ниткин Дмитрий Михайлович
Тарендь Дмитрий Тадеушевич и др.

СИНДРОМ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ / ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д. М. Ниткин
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 04.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,13. Тираж 70 экз. Заказ 70.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.