

ОБЗОРЫ

УДК 616.62-002-07-08(048.8)

В.Ф. Онопко, Е.А. Кириленко, Е.О. Баранова, В.С. Голубева

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ ИЛИ СИНДРОМ БОЛЕЗНЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Представлен обзор отечественной и иностранной литературы за временной период с 2002 по 2014 годы, посвященной проблеме интерстициального цистита (ИЦ). ИЦ является сложным заболеванием с выраженными клиническими проявлениями и поражением слизистой мочевого пузыря различной степени тяжести. В статье описаны диагностические критерии, позволяющие исключить данное заболевание, и критерии, позволяющие поставить диагноз ИЦ. С целью оптимизации лечения в обзоре рекомендован алгоритм лечения пациентов с диагнозом ИЦ.

Ключевые слова: интерстициальный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря, диагностика, лечение

INTERSTITIAL CYSTITIS OR BLADDER PAIN SYNDROME:
A MODERN VIEW OF A PROBLEM

V.F. Онопко, E.A. Kirilenko, E.O. Baranova, V.S. Golubeva

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

The review of domestic and foreign literary sources for 2002–2014 made it possible to deepen into the problem of interstitial cystitis and put together different points of view and also to systematize the store of knowledge. Interstitial cystitis is a complex disease with marked clinical manifestation and defeat of urinary bladder with varying severity. For the purpose of diagnostics and treatment optimization of the disease in point in the review they presented the criteria whose existence will make it possible to make the diagnosis of interstitial cystitis. The multifactorial etiology of the disease requires the multiplane causal and pathogenetic therapy but more often empirical and symptomatic. In the article describe the algorithm of treatment of patients with the diagnosis of interstitial cystitis.

Key words: interstitial cystitis, bladder pain syndrome, diagnosis, treatment

Интерстициальный цистит (ИЦ) до сих пор остается во многом не изученным заболеванием и является одной из четырех наиболее часто встречающихся причин хронической тазовой боли. ИЦ – клинический синдром, основными симптомами которого считают хроническую тазовую боль, учащенное мочеиспускание, императивные позывы и ноктурию (при наличии стерильной мочи). Достоверных этиологических факторов заболевания не выявлено: цито-бактериологический анализ мочи не определяет возбудителей, уродинамическое обследование исключает гиперактивный мочевой пузырь, цистоскопия может подтвердить диагноз только при наличии гуннеровского поражения или гломеруляции мочевого пузыря.

Впервые описательный термин «интерстициальный цистит» был введен в 1887 году американским гинекологом Александром Скином. В 1907 г. Nitze поднимает вопрос о сочетании синдрома тазовой боли с наличием язвы в мочевом пузыре, а затем в 1915 г. Guy Hunneur описывает язву в области apex vesicae, которая с того момента называется Гуннеровская язва. В 1988 г. NIH опубликовали критерии диагностики ИЦ [23]. Несмотря на такую богатую историю изучения заболевания, оно остается не-

достаточно изученным, а выдвинутые теории происхождения подтверждены лишь частично или остались гипотезой.

В наши дни ИЦ имеет множество синонимов: Bladder Pain Syndrome (синдром болезненного мочевого пузыря); Hypersensitivity Bladder Syndrome (синдром гиперчувствительного мочевого пузыря); Chronic Pelvic Pain Syndrome (синдром хронической тазовой боли). Заболевание включает в себя группу симптомов, которые, объединяясь, образуют синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), который на сегодняшний день лучше соответствует нашим знаниям и современной номенклатуре болевых синдромов, чем «интерстициальный цистит» [15]. Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СБМП/ИЦ) – bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) – будет употребляться параллельно с СБМП до тех пор, пока не будут изучены все звенья патогенеза этого заболевания.

Диагноз СБМП/ИЦ чаще всего является диагнозом исключения – когда исключены все остальные заболевания, имеющие сходные проявления [12]. Учитывая сложность и неоднозначность диагностических критериев, проведение эпидемиологических исследований крайне затруднено. Известно, что дан-

ная патология в 90 % случаев затрагивает женщин, а возраст пациентов в среднем составляет 45 лет [10].

По данным AFCI (L'association Française de la Cystite interstitielle) – французской ассоциации по изучению СБМП/ИЦ – в Европе на популяцию 1500 женщин приходится 1 женщина, страдающая этим заболеванием. В частности во всей Франции более 10 000 пациентов в возрасте старше 30 лет имеют данный диагноз [17]. В США в 2005 г. при проведении популяционного исследования у 8 % населения был диагностирован СБМП/ИЦ [13]. В настоящее время в литературе нет данных о распространенности этой патологии в России. Возможно, это обусловлено отсутствием специфических для болезни симптомов, сложностью постановки диагноза и выбора лечения [11].

Этиопатогенез СБМП/ИЦ, несмотря на огромные усилия ученых, до сегодняшнего дня остается неизвестным, существуют различные теории заболевания [6, 9]:

- аутоиммунная теория;
- теория о повышенном содержании тучных клеток в мочевом пузыре (выделение биологически активных веществ, которые являются причиной клинических и гистологических изменений);
- теория нарушения барьерной функции уротелия или теория «эпителиальной утечки» (увеличение проницаемости для содержащихся в моче потенциально токсических веществ);
- исходная инфекция мочевых путей, в итоге нарушающая целостность эпителия;
- теория нарушения защитного мукополисахаридного слоя, вырабатываемого клетками уротелия;
- теория нарушения кровообращения в стенке мочевого пузыря;
- нейрогенная теория (включая невровазкулярные нарушения, эффект «фантомной боли»);
- эндокринная теория (недостаток эстрогенов у женщин в менопаузе).

Особо следует выделить следующие теории развития СБМП/ИЦ:

1. Теория воспаления – является ключевым механизмом патогенеза заболевания, и она полностью оправдана в случае ИЦ с Гуннеровским поражением мочевого пузыря, его перинеуральной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками. В случае неязвенной формы ИЦ теория воспаления не объясняет патогенез заболевания [19].

2. Теория дефекта гликозамингликанового слоя (ГАГ-слоя) слизистой оболочки мочевого пузыря может объяснить происхождение ИЦ, так как такой дефект снижает барьерную функцию уротелиальной слизи. Чувствительность интрамуральных нервных окончаний слизистой оболочки мочевого пузыря к токсичным и химическим составляющим мочи увеличивается, что служит причиной возникновения болевых ощущений и учащенного мочеиспускания [16].

3. Аутоиммунная теория происхождения СБМП/ИЦ основана на существовании множества данных относительно обнаружения аутоантител в крови пациентов с заболеванием, но точное происхождение и роль этих антител пока не установлены. Однако частая ассоциация СБМП/ИЦ с аутоиммунными за-

болеваниями, такими как СКВ, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, легла в основу данного предположения [9].

4. Теория инфекционного воспаления в развитии СБМП/ИЦ подтверждена бактериологически исследованиями биоптатов мочевого пузыря, световой и электронной микроскопией биопленок возбудителей, выявленных в стенке мочевого пузыря, исследованиями мочи и ткани мочевого пузыря методом ПЦР (для определения наличия микробного поражения мочевого пузыря) с определением сиквенса фрагмента микробного ДНК в моче, а также выявлением наличия у всех пациенток *Corynebacterium Lipophiloflavium jikeium*, которая продуцирует токсин и имеет как ген токсигенности, так и нейраминидазу – фермент, отщепляющий сиаловые кислоты от полимеров межклеточного вещества соединительной ткани, тем самым способствующий проникновению бактерий в глубь слизистой оболочки [1, 16].

Диагностика СБМП/ИЦ в связи с отсутствием патогномоничных симптомов остается достаточно сложной и в основном опирается на клинические проявления болевых ощущений в области мочевого пузыря при исключении других заболеваний со схожей клинической картиной [8].

NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) определил следующие критерии исключения СБМП/ИЦ [18]:

- емкость мочевого пузыря более 350 мл при газовой или жидкостной цистометрии;
 - интенсивные императивные позывы к мочеиспусканию во время цистометрии при наполнении пузыря объемом 100 мл газа или 150 мл жидкости со скоростью от 30 до 100 мл/мин;
 - наличие непроизвольных сокращений детрузора при цистометрии (наполнение со скоростью от 30 до 100 мл/мин);
 - продолжительность симптомов менее 6 месяцев;
 - никтурия;
 - клиническое улучшение при приеме противомикробных, антихолинергических или спазмолитических средств;
 - частота мочеиспускания менее 8 раз в день;
 - диагноз бактериального цистита в предшествующие 3 месяца;
 - камни мочеточника или мочевого пузыря;
 - активный генитальный герпес;
 - рак тела матки, шейки матки, уретры;
 - дивертикул уретры;
 - циклофосфамидный цистит;
 - химический цистит;
 - туберкулезный цистит;
 - радиационный цистит;
 - доброкачественные и злокачественные опухоли мочевого пузыря;
 - вагинит;
 - возраст пациента менее 18 лет.
- В то же время существуют критерии позволяющие поставить диагноз СБМП/ИЦ:
- боль в проекции мочевого пузыря;
 - императивное мочеиспускание;

• находки в виде язв Гуннера, гломеруляции при выполнении цистоскопии.

AFCI предлагает разделить клинические проявления заболевания и выделить в отдельную группу наиболее часто встречающийся болевой синдром [22]. Он может быть разной степени выраженности, с локализацией в проекции мочевого пузыря, промежности, малого таза, влагалище, крестце, бедрах. Обычно боль связана с наполнением мочевого пузыря, пик боли приходится на момент позыва к мочеиспусканию и сохраняется в течение нескольких минут после него [4]. Прямая корреляция интенсивности болевого синдрома у многих женщин связана с периодом постменопаузы. Для болевого синдрома при СБМП/ИЦ отмечена сезонная зависимость [23]. К этой же группе отнесены больные с поллакиурией (согласно критериям диагностики ИЦ (NIH, 1988), чтобы выявить наличие этого симптома, необходимо заполнить дневник мочеиспускания) [21].

У некоторых пациентов мочеиспускание диктуется не столько насущной необходимостью опорожнить мочевой пузырь, сколько необходимостью облегчить болевой синдром, локализующийся в мочевом пузыре, органах малого таза, промежности [24]. Диспареуния часто служит мотивом для обращения к специалисту, и у 50 % таких пациенток этот симптом является проявлением интерстициального цистита [11].

Недавние исследования показали, что в группе больных, страдающих СБМП/ИЦ, высокий уровень ассоциации со следующими патологическими состояниями: фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, аноректальная дискинезия, вульводиния, синдром Шегрена [3].

В настоящее время продолжают работы по выявлению маркеров ИЦ. Мэрилендский университет (США) сообщил о выявлении антипролиферативного фактора, который тормозит регенерацию эпителиальных клеток слизистой мочевого пузыря. Уровень APF у пациентов, страдающих СБМП/ИЦ, значимо превышает показатель контрольной группы с 94%-й специфичностью и чувствительностью для СБМП/ИЦ против контрольной группы. Также отмечено, что у больных ИЦ, в сравнении с контрольной группой, значительно снижено содержание GP-51 – эпителиального гликопротеина [20].

Лечение СБМП/ИЦ в настоящее время является во многом эмпирическим [15]. Европейское обще-

ство экспертов по изучению ИЦ предложило стандартизировать медикаментозное лечение СБМП/ИЦ (табл. 1) [2].

AFCI совместно с Американской урологической ассоциацией (AUA, 2011) рекомендует определенный алгоритм в лечение пациентов с диагнозом СБМП/ИЦ.

Первым этапом лечения является соблюдение простых правил диеты, уменьшение потребления поваренной соли, специй, кофе, газированных напитков, алкоголя, отказ от курения. Важным на данном этапе является суточное потребление не менее 1,5–2 л воды. Заболевание требует мультидисциплинарного подхода, поэтому для лечения СБМП/ИЦ требуется поддержка со стороны специалистов в области реабилитации (назначение терапии с биологически обратной связью, массажа, акупунктуры и др.), неврологов, психоневрологов (в связи с необходимостью дополнительного назначения трициклических антидепрессантов). Пероральная фармакотерапия заключается также в назначении антигистаминных препаратов, блокаторов H-2 рецепторов, а также PPS [1, 7].

Вторым этапом терапии является проведение внутривезикулярной фармакотерапии. В Северной Америке и Западной Европе существуют разные подходы к выбору препарата, вводимого в мочевой пузырь: в странах Европы используют препараты, восстанавливающие защитный ГАГ-слой, например, гиалуронат натрия, хондроитин сульфат (Уро-Гиал, Уроцист, Цистистат). Введение гиалуроновой кислоты как компонента ГАГ-слоя, содержащегося в высокой концентрации в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря, предназначено для её защиты от раздражающих компонентов мочи. Кроме того, гиалуроновая кислота связывает свободные радикалы, а также выступает в качестве иммуномодулятора [5, 7]. В Северной Америке для внутривезикулярной терапии чаще всего используют диметилсульфоксид, гепарин, лидокаин в сочетании с кортикостероидами. Эффект диметилсульфоксида основан на повышении проницаемости мембран, противовоспалительном, анальгезирующем действии и способности диссоциации коллагена, расслаблению мышечной стенки [1].

Третьим этапом в лечении является гидробуживание мочевого пузыря во время цистоскопии под общей анестезией. В случае выявления участков Гуннеровского поражения выполняют трансуретральную резекцию (коагуляцию, лазеротерапию, и/

Таблица 1

Медикаментозная терапия СБМП/ИЦ

Лекарственное средство	Уровень обоснованности	Степень рекомендации	Комментарии
Анальгетики	2b	C	Ограничено случаями, ожидающими дальнейшего лечения
Гидроксизин	1b	A	Стандартное лечение, несмотря на ограниченную эффективность в рандомизированном клиническом исследовании
Амитриптилин	1b	A	Стандартное лечение
Пентосан полисульфат натрия (PPS)	1a	A	Противоречивые данные
Циклоспорин А	1a	A	Рандомизированное клиническое исследование показало лучший результат, чем при PPS, но с большими побочными эффектами

или введение в подслизистый слой триамцинолона) [1]. Четвёртым этапом является применение БЦЖ-терапии (уровень доказательности 3С). Однако данные об эффективности БЦЖ-терапии противоречивы, а исследование ICSTG (Interstitial Cystitis Clinical Trials Group) указывает на нецелесообразность лечить ИЦ/СБМП этим методом [7].

Такие методы, как сакральная нейромодуляция, ортотопическая пластика мочевого пузыря, суправезикальная деривация мочи с/без цистэктомии, применяются у пациентов с потерянностью мочевого пузыря, наличием мучительных тазовых болей и выраженной дизурией [5].

Таким образом, СБМП/ИЦ является сложным, недостаточно изученным заболеванием с выраженными клиническими проявлениями и поражением слизистой мочевого пузыря различной степени тяжести. Полиэтиологичность заболевания требует многоплановой терапии: этиотропной и патогенетической, но чаще – эмпирической и симптоматической.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Липский В.С. Диагностика и лечение интерстициального цистита у женщин. – Саратов: Приволжское книжное изд-во, 2001. – 190 с.

Loran OB, Zaitsev AV, Lipskiy VS (2001). Diagnostics and treatment of interstitial cystitis in women [Diagnostika i lechenie interstitsialnogo tsistita u zhenshchin], 190.

2. Лоран О.Б., Митрохин А.А., Сняжкова Л.А., Плесовский А.М. Применение гипербарической оксигенации в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря и интерстициального цистита – первые результаты // Вопросы гипербарической медицины. – 2010. – № 13 (1-2). – С. 35–36.

Loran OB, Mitrokhin AA, Sinyakova LA, Plesovskiy AM (2010). Application of hyperbaric oxygenation in the treatment of radiation injuries of bladder and interstitial cystitis – first results [Primeneniye giperbaricheskoy oksigenatsii v lechenii luchevykh povrezhdeniy mochevogo puzyrya i interstitsialnogo tsistita - pervye rezultaty]. *Voprosy giperbaricheskoy meditsiny*, 13, 35-36.

3. Лоран О.Б., Сняжкова Л.А., Митрохин А.А., Плесовский А.М., Штейнберг М.Л., Винарова Н.А. Современный взгляд на проблему интерстициального цистита // Мед. совет. – 2011. – № 11 (12). – С. 15–19.

Loran OB, Sinyakova LA, Mitrokhin AA, Plesovskiy AM, Steinberg ML, Vinarova NA (2011). Modern view on the problem of interstitial cystitis [Sovremenniy vzglyad na problemu interstitsialnogo tsistita]. *Med. sovet*, 11 (12), 15-19.

4. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Сизов К.А. Коррекция нарушений микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с расстройствами мочеиспускания // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 48–52.

Neimark BA, Razdorskaya MV, Sizov KA (2012). Correction of disorders of microcirculation in the bladder wall in women with urinary discomforts [Korreksiya narusheniy mikrocirkulyatsii v stenke mochevogo puzy-

rya u zhenshchin s rasstrojstvami mocheispuskaniya]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*, 93 (1), 48-52.

5. Плесовский А.М. Первый опыт применения гипербарической оксигенации в лечении лучевых повреждений мочевого пузыря и интерстициального цистита // Матер. конф. молодых ученых, посв. 80-летию РМАПО. – М., 2010. – С. 116–117.

Plesovskiy AM (2010). The first experience of using hyperbaric oxygenation in the treatment of radiation damages of the bladder and interstitial cystitis [Pervyy opyt primeneniya giperbaricheskoy oksigenatsii v lechenii luchevykh povrezhdeniy mochevogo puzyrya i interstitsial'nogo tsistita]. *Mater. konf. molodyh uchenyh, posv. 80-letiju RMAPO*, 116-117.

6. Султанова Е.А. Интерстициальный цистит: некоторые аспекты диагностики и лечения // РМЖ. Урология. – 2010. – № 29. – С. 17–18.

Sultanova EA (2010). Interstitial cystitis: Some aspects of diagnosis and treatment [Interstitsialniy tsistit nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya]. *RMZh. Urologiya*, 29, 17-18.

7. American Pain Foundation. URL: <http://painfoundation.org>.

8. Antoine BA (2002). Moulounguet Manuel des maladies des reins et des voies urinaires, 81-84.

9. Cibert Jean, Cibert Jacques, Gilloz A (2002). Mas-soumi urologie Clinique, 205-207.

10. Debré B, Saighi DM (2005). Peyromaure Urologie connaissances et pratique, 87-90.

11. Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu JN, Saussine C, Haillot O, Devonec M, Fourmarier M, Ballereau C, Lukacs B, Dumonceau O, Azzouzi AR, Faix A, Desgrandchamps F, de la Taille A (2012). Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Prog. Urol.*, 22 (16), 977-988.

12. Gillenwater JY, Wein AJ (1988). Summary of the National Institute of arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases Workshop on interstitial cystitis, National Institutes of health, Bethesda, Maryland, August 28-29. *J. Urol.*, 140 (1), 203-206.

13. Gurhan GC, Speizer FE, Hunter DJ (1999). Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J. Urol.*, 161, 549-552.

14. Hanno P, Keay S, Moldwin R, van Ophoven A (2005). International Consultation on IC – Rome, September 2004. Forging an International Consensus: progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Report and abstracts. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.*, 16 (1), 2-34.

15. Hanno P, Nordling J, van Ophoven A, Lin A, Ueda T, Nyberg L (2008). A review of the 4th International consultation on incontinence 5–8 July, 19.

16. Hurst RE, Parsons CL, Roy JB, Young JL (1999). Urinary glucosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. *J. Urol.*, 149, 31-35.

17. Jones CA, Nyberg L (1997). Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology*, 49, 2-9.

18. Loran OB, Sinyakova LA, Plesovsky AM, Vinarova NA, Shteynderg ML (2011). Interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) – especially the diagnosis and treatment. *IX ESSIC Annual Meeting*, 7.

19. Martins SM, Darlin DJ, Lad PM, Zimmer NL (1999). Interleukin-1B: a clinically relevant urinary marker. *Urology*, 151, 1198-1201.

20. Northing J, Jorgensen S, Kallestrup E (2005). The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with Interstitial cystitis. *Urology*, 57 (6), 121-122.

21. Parsons CL, Bullen M, Kahn BS et al (2001). Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstet. Gynecol.*, 98, 127-132.

22. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A et al. (2007). Depressive symptoms and quality of the life in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 167, 1763-1767.

23. Sant GR, Hanno PM (2001). Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology*, 57, 82-88.

24. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR et al. (2002). The Interstitial cystitis Date Base Study; concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology*, 49, 76-80.

Информация об авторах
Information about the authors

Онопко Виктор Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664000, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: urology@irk.ru)

Onopko Viktor Fyodorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery with the Course of Urology of Irkutsk State Medical University (664000, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: urology@irk.ru)

Кириленко Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: Kirilenka2005@yandex.ru)

Kirilenko Elena Anatoljevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of General Surgery with the Course of Urology of Irkutsk State Medical University (e-mail: Kirilenka2005@yandex.ru)

Баранова Екатерина Олеговна – клинический ординатор ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Baranova Ekaterina Olegovna – Resident of Irkutsk State Medical University

Голубева Виорика Сергеевна – клинический ординатор ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Golubeva Viorika Sergeevna – Resident of Irkutsk State Medical University