

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**  
**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО  
ЗДОРОВЬЯ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Председатель Научно-  
технического совета**  
**Министерства**  
**здравоохранения**  
**Ш.К. Атаджанов**  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **2025 г.**

**САЛОХИДДИНОВ ЭЛДОР ШУХРАТЖОН ЎҒЛИ**  
**ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**  
**(монография)**

**Фергана 2025**



## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| <b>Введение</b>  | 5   |
| <b>Глава 1. Классификация и эпидемиология ИМВП.</b>                    | 5   |
| <b>Глава 2. Патогенез уретритов, циститов, эпидидимитов.</b>           | 6   |
| <b>Глава 3. Клиническая картина уретритов, циститов, эпидидимитов.</b> | 10  |
| <b>Глава 4. Диагностика: Объективное и лабораторное исследование.</b>  | 14  |
| <b>Глава 5. Принципы терапии.</b>                                      | 57  |
| <b>Глава 6. Профилактика инфекций мочевыводящих путей</b>              | 80  |
| <b>Заключение</b>  | 102 |

## **Список сокращений**

**ИМВП**- Инфекции мочевыводящих путей

**ИППП** – инфекции передающиеся половым путём

**ИЦ** - интерстициальный цистит

**СБМП** – синдром болезненного мочевого пузыря

**HSV** – герпес обычный

**MB/GV** – метилен синий (blue)/ генициан фиолетовый

**ПЦР**- полимеразы цепная реакция

**AIRE** – аутоиммунный регулятор

**ПМНЛ** – полиморфноядерные лейкоциты

**НГУ** – негонококковый уретрит

**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека

**СПИД** – синдром иммунодефицита человека

**APF** - антипролиферативный фактор

## **Введение**

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют собой одну из наиболее распространённых бактериальных инфекций как в амбулаторной, так и в стационарной практике. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 150 миллионов случаев ИМВП, что делает эту патологию важной проблемой здравоохранения. Особую клиническую значимость ИМВП приобретают у женщин, беременных, детей раннего возраста, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, нарушающими нормальный отток мочи.

Цель данной монографии — обобщение современных данных о классификации, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и современных подходах к лечению инфекций мочевыводящих путей с позиции доказательной медицины.

## **Глава 1. Классификация и эпидемиология ИМВП**

Инфекции мочевыводящих путей традиционно классифицируются по локализации воспалительного процесса:

Инфекция нижних отделов: уретрит, цистит, эпидидимит

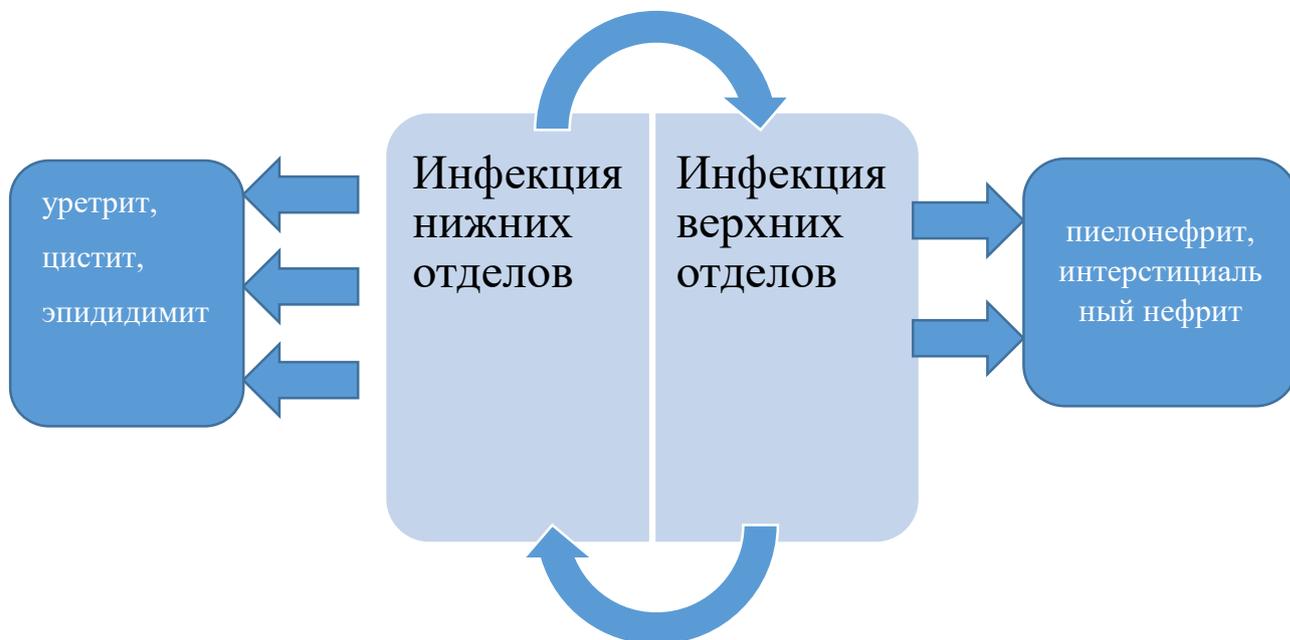
Инфекция верхних отделов: пиелонефрит, интерстициальный нефрит.

Дополнительно, ИМВП подразделяются на неосложнённые и осложнённые, первичные и рецидивирующие, госпитальные и внебольничные. У женщин репродуктивного возраста на долю неосложнённых ИМВП приходится более 80% всех случаев, тогда как у мужчин, детей и пожилых пациентов чаще встречаются осложнённые формы.

Этиологический спектр ИМВП представлен преимущественно грамотрицательными энтеробактериями, среди которых наиболее значимым патогеном является *Escherichia coli* (до 80% случаев), реже — *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*,

*Mycoplasma genitalium* или *Trichomonas vaginalis*, а также грамположительные микроорганизмы — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*.

Классификация инфекций мочевыводящих путей



## Глава 2. Патогенез уретритов, циститов, эпидидимитов.

Развитие ИМВП обусловлено взаимодействием патогена и защитных механизмов организма. Основными путями проникновения возбудителя являются восходящий (через уретру), гематогенный и лимфогенный. У женщин восходящий путь является ведущим в силу анатомических особенностей — короткой и широкой уретры, близости ануса к наружному отверстию уретры.

Факторами, способствующими инфицированию, являются:

Нарушение уродинамики (стеноз, нейрогенный мочевой пузырь)

Наличие мочевых катетеров

Беременность

Эстрогенный дефицит у женщин в постменопаузе

Сахарный диабет

## Иммунодефицитные состояния

Патогенность *E. coli* определяется наличием адгезинов (фимбрий), способствующих прикреплению к уротелию, а также выработкой токсинов и ферментов, разрушающих ткани и нарушающих фагоцитоз.

Уретрит относится к воспалению уретры и классифицируется как гонококковый (вызванный *Neisseria gonorrhoeae*) или негонококковый по происхождению (чаще всего вызванный *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* или *Trichomonas vaginalis*). Наиболее распространенные признаки и симптомы включают дизурию, слизисто-гнойные выделения из уретры, дискомфорт в уретре и эритему. Диагностические критерии включают типичные признаки, симптомы или историю воздействия в дополнение к слизисто-гнойным выделениям, окраску по Граму уретральных выделений, показывающую не менее двух лейкоцитов в поле зрения при масляной иммерсии, анализ мочи первой порции, показывающий не менее 10 лейкоцитов в поле зрения с большим увеличением, или положительный результат лейкоцитарно - эстеразы в моче первой порции. Эмпирическое лечение первой линии состоит из цефтриаксона и доксициклина; однако режим антибиотикотерапии может быть направлен на изолированный микроорганизм. Повторное тестирование не рекомендуется проводить менее чем через три недели после лечения, поскольку в это время возможны ложноположительные результаты. Пациенты, проходящие лечение от инфекции, передающейся половым путем, должны пройти повторный скрининг через три месяца, с совместным принятием решения о будущих интервалах скрининга. Пациенты, проходящие лечение от уретрита, должны воздерживаться от секса в течение семи дней после начала лечения, пока их партнеры не получат адекватное лечение, и пока их симптомы полностью не исчезнут.

## Эпидемиология

В 2018 году заболеваемость хламидийным уретритом составила 381 случай на 100 000 мужчин в США, что делает его наиболее распространенным регистрируемым заболеванием и наиболее распространенным типом уретрита у мужчин. Количество зарегистрированных случаев хламидиоза увеличилось на 36% среди мужчин и женщин в США с 2008 по 2018 год. [1] В 2018 году заболеваемость гонококковым уретритом составила 213 случаев на 100 000 мужчин в США.[1,2] В таблице 2 перечислены распространенные бактериальные изоляты у пациентов с негонококковым уретритом. [3] Примерно половина случаев негонококкового уретрита не имеет четкой этиологии. *M. genitalium* вызывает от 15% до 20% случаев негонококкового уретрита и более высокие показатели рецидивирующего уретрита. [4] Распространенность изолятов *M. genitalium* составляет 1,3% среди населения в целом и 3,2% среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (СМ). [5] *M. genitalium* чаще встречается у молодых мужчин, которые курят и имеют несколько половых партнеров. [6]*T. vaginalis* является менее распространенной причиной уретрита. Он присутствовал в образцах мочи 0,5% мужчин в когорте 2013–2016 гг. Национального обследования здоровья и питания, [7] и его распространенность достигает 6,6%–11% в городских районах с высокой распространенностью инфекций, передающихся половым путем (ИППП). [8,9] *Инфекция T. vaginalis* чаще встречается среди людей старшего возраста или заключенных; мужчин, имеющих половые контакты с женщинами; людей с несколькими половыми партнерами; и когда локальная распространенность высока (более 2% у женщин с симптомами). [3, 4, 9, 10] *Инфекция Ureaplasma urealyticum* связана с негонококковым уретритом. [11] Вирус простого герпеса, аденовирус и *гемофильная палочка* являются редкими причинами уретрита.

Таблица 2

| № | Возбудитель                   | Частота встречаемости |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| 1 | <i>Chlamydia trachomatis</i>  | 11 из 50              |
| 2 | <i>Mycoplasma genitalium</i>  | 6 из 50               |
| 3 | <i>Ureaplasma urealyticum</i> | 5 из 26               |
| 4 | <i>Trichomonas vaginalis</i>  | 1 из 20               |

Уротелий играет ключевую роль в качестве барьера между мочой и содержащимися в ней растворенными веществами и нижележащим мочевым пузырем. Слизь с поверхности мочевого пузыря является важнейшим компонентом этой функции. Биологическая активность слизи, обеспечивающая эту барьерную функцию, обеспечивается высокоанионными полисахаридными компонентами (например, гликозаминогликанами), которые являются чрезвычайно гидрофильными и удерживают воду во внешнем слое зонтичной клетки. Эта захваченная вода образует барьер на критическом стыке между мочой и мочевым пузырем. В результате образуется высокопроницаемый уротелий, который служит ключевым защитным барьером для интерстиция мочевого пузыря. При интерстициальном цистите ИЦ разрушение уротелиального барьера может инициировать целый каскад событий в мочевом пузыре, приводящих к симптомам и заболеванию. В частности, дисфункция эпителия приводит к миграции с мочой растворенных веществ, в частности калия, которые деполяризуют нервы и мышцы и вызывают повреждение тканей. Экзогенные гепариноиды могут восстанавливать барьерную функцию уротелия и, таким образом, успешно лечить пациентов с ИЦ. У групп пациентов, которым был поставлен диагноз ИЦ, хронический простатит и уретрит, был выявлен ИЦ в силу их общей

чувствительности к калию. Таким образом, может показаться, что дефицит слизи может присутствовать во всех нижних мочевыводящих путях. Если необходимо переименовать эти заболевания, то, возможно, лучше всего сделать это в связи с общей потерей барьерной функции эпителия. Такое название, как дисфункция эпителия нижних мочевых путей, объединило бы все эти заболевания в рамках единого патофизиологического процесса. В результате этих открытий появляется новая парадигма диагностики и лечения.

### **Глава 3. Клиническая картина уретритов, циститов, эпидидимитов**

Уретрит обычно протекает бессимптомно, особенно у женщин. Однако если симптомы все же возникают, их проявления различаются в зависимости от возбудителя, обычно проявляясь дизурией или выделениями из уретры.

#### **Симптомы уретрита**

Симптомы уретрита могут включать дизурию, зуд, жжение и выделения из уретрального отверстия. Наличие явных гнойных выделений обычно указывает на гонорею как на возбудителя, в то время как дизурия сама по себе часто связана с хламидиозом. Если у пациента наблюдается дизурия наряду с болезненными генитальными язвами, возбудителем, скорее всего, является вирус простого герпеса. [3] Примечательно, что у 25–40 % мужчин с негонококковым уретритом симптомы могут отсутствовать. [37] Типичные симптомы уретрита включают следующее:

- Дизурия (у мужчин): обычно локализуется в области наружного отверстия мочеиспускательного канала или дистальной части полового члена, сильнее всего проявляется во время первого утреннего мочеиспускания и усиливается при употреблении алкоголя.
- Орхалгия: у пациентов мужского пола может возникнуть боль в яичках.
- Изменения менструального цикла (у женщин): симптомы могут иногда ухудшаться во время менструального цикла.

- Системные симптомы: такие симптомы, как озноб, потоотделение, лихорадка, недомогание и тошнота, обычно отсутствуют.
- Выделения из уретры: Выделения могут быть коричневыми, прозрачными, мутными, зелеными, белыми, желтыми или с кровянистым оттенком. Наличие выделений не обязательно связано с сексуальной активностью.
  - Густые желто-зеленоватые выделения характерны для гонореи.
  - Густые, но прозрачные или беловатые выделения более характерны для хламидиоза .
- Зуд или жжение в уретре могут возникать и при отсутствии мочеиспускания.
- Частота мочеиспускания, позывы к мочеиспусканию и другие симптомы опорожнения обычно отсутствуют, за исключением особо оговоренных случаев.

**Аденовирус:** Аденовирус обычно вызывает сильную дизурию, а не раздражение уретры, что помогает отличить его от других причин негонококкового уретрита. Этот организм обычно передается через оральный секс, при этом симптомы со стороны верхних дыхательных путей возникают, как правило, осенью и зимой. Пациенты обычно не сообщают о выделениях из уретры [2,25]

***C. glucuronolyticum* :** *C. glucuronolyticum* — редкая этиология уретрита, часто наблюдаемая после лечения хламидиоза. [38] Этот организм в первую очередь вызывает дизурию и производит небольшие или умеренные прозрачные выделения. [39]

***C. trachomatis* :** *C. trachomatis* обычно протекает бессимптомно; однако у лиц с симптомами могут отмечаться дизурия и выделения из уретры.

- В случаях уретрита у женщин часто сопутствующим является цервицит. Симптомы могут проявляться в виде дизурии, императивных позывов или частоты.
- Симптомы цервицита включают межменструальные вагинальные кровотечения, посткоитальные кровотечения и изменения вагинальных выделений. Эти симптомы также могут служить основной жалобой у женщин с уретритом.
- Симптоматические мужчины могут иметь слизистые или густые беловатые или прозрачные выделения, наряду с дизурией. Болезненная эякуляция и болезненность наружного отверстия мочеиспускательного канала также могут наблюдаться.
- *Инфекция C. trachomatis* может привести к мужскому бесплодию из-за аномальных параметров спермы, что затрагивает 15–40 % случаев негонококкового уретрита.

**Вирус простого герпеса:** HSV обычно проявляется сильной дизурией. Во время физического осмотра можно обнаружить небольшое количество выделений, часто сопровождающихся меатитом и баланитом. Хотя герпетические поражения могут быть не очевидны у многих пациентов во время осмотра, они обычно появляются вскоре после этого.

***M genitalium*** : эти инфекции обычно протекают бессимптомно; однако, если они присутствуют, симптомы могут включать дизурию, гнойные или слизисто-гнойные выделения из уретры, зуд уретры, баланит и постит. В отличие от инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae* , выделения из уретры, связанные с *M. genitalium* , не всегда могут быть очевидными. Этот организм может вызывать как острый, так и стойкий уретрит у мужчин, что потенциально приводит к мужскому бесплодию. [3, 8, 9, 25] Культуры для *M. genitalium* , как известно, сложны и часто безуспешны, даже в

подтвержденных случаях, что делает ПЦР единственным надежным методом для окончательной диагностики.

***N gonorrhoea* :** Инфекции *N gonorrhoeae* у мужчин часто сопровождаются обильными гнойными или слизисто-гнойными желтовато-зеленоватыми выделениями из уретры, хотя они также могут быть бессимптомными. У женщин гонорейный уретрит часто ассоциируется с цервицитом или может быть бессимптомным. Среди тех, кто испытывает симптомы мочеиспускания, наиболее распространена дизурия. Дополнительные симптомы у женщин могут включать частоту и неотложные позывы. [2]

Мочеполовой осмотр обычно показывает скудные серозные выделения из уретры, а также меатиты и баланиты. Комплексное физическое обследование имеет решающее значение, поскольку сопутствующие конституционные симптомы и конъюнктивит могут помочь в диагностике. [2,25]

Другие организмы могут быть возбудителями уретрита, например, кишечные организмы, введенные через ректальное воздействие, такие как грамотрицательные палочки, обычно связанные с ИМП или анальным сексом. Такие патогены, как *Haemophilus* spp, *N meningitides* , *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumonia* , которые связаны с оральным сексом, также могут вызывать негонококковый уретрит. [25]

Многие пациенты, включая около 25% с негонококковым уретритом, не имеют симптомов и обращаются за медицинской помощью через скрининг партнера. Более того, до 75% женщин с хламидийной инфекцией остаются бессимптомными.

У пожилых пациентов и лиц с ослабленным иммунитетом клиническая картина может быть стёртой или атипичной (например, спутанность сознания при пиелонефрите).

## **Глава 4. Диагностика: Объективное обследование, лабораторное исследование**

### **Объективное обследование**

Во время объективного обследования пациентов мужского пола следует уделять внимание животу, тазу и гениталиям, выполняя следующие шаги: [33, 34] Врач должен осмотреть нижнее белье пациента на предмет наличия выделений или уретрального секрета.

- Следует провести пальпацию живота для выявления любой болезненности или дискомфорта, особенно в надлобковой области.
- Необходимо тщательное обследование полового члена и наружных половых органов для выявления любых поражений кожи, указывающих на ИППП.
- У необрезанных лиц врач должен оттянуть крайнюю плоть и осмотреть половой член на предмет наличия поражений или воспаления полового члена, а также проверить наличие выделений из уретры.
- Необходимо осмотреть наружное отверстие уретры и пропальпировать уретру вдоль ствола полового члена для выявления абсцессов или инородных тел.
- Осмотр пациента вскоре после мочеиспускания может не дать продуктивных результатов, поскольку мочеиспускание может смыть следы выделений. Поэтому оптимально, если пациент воздержится от мочеиспускания в течение как минимум 2 часов перед осмотром.
- Исследователь должен собрать как первую порцию мочи, так и среднюю порцию мочи.
- Для выявления признаков воспаления или инфекции следует провести двустороннее обследование яичек.

- Врач должен проверить наличие пальпируемой паховой лимфаденопатии.
- При необходимости следует провести пальцевое ректальное исследование предстательной железы.
- При необходимости образец выделений из уретры можно получить, осторожно «доя» пенис. Это включает в себя сжатие вентральной поверхности уретры пальцем в перчатке, начиная с основания пениса и медленно продвигаясь к головке.

Пациентки женского пола должны быть размещены в литотомическом или лягушачьем положении для обследования. Обследование должно включать следующие этапы:

- Врач должен провести визуальный осмотр кожи и наружных половых органов для выявления возможных поражений, связанных с ИППП.
- Следует осмотреть уретру, чтобы выявить любые признаки воспаления или выделений.
- Врач должен провести полное обследование органов малого таза, включая уретру, переднюю поверхность влагалища, шейку матки и придатки.
- Взятие материала из уретры можно выполнить, расположив палец проксимально на передней стенке влагалища, а затем нажав на палец спереди и продвигая его по направлению к наружному отверстию уретры, чтобы получить образец для исследования.

## **Диагностика**

Уретрит подозревается клинически, когда у любого сексуально активного пациента проявляются такие симптомы, как зуд уретры, выделения или дизурия. Уретрит в первую очередь диагностируется на основе клинической оценки, истории болезни и физического обследования. Однако для более

точной диагностики используются специальные диагностические лабораторные тесты. [31]

Диагноз уретрита обычно устанавливается на основании обследования, выявляющего признаки любого из следующих признаков:

- Слизисто-гнойные или гнойные выделения из наружного отверстия уретры.
- Обнаружение 2 или более лейкоцитов в поле масляной иммерсии при окрашивании по Граму мазка из уретры. [41]
- Положительная лейкоцитарная эстераза и/или наличие 10 или более лейкоцитов в поле зрения микроскопа первой порции мочи при большом увеличении при отсутствии ИМП.

Анализ мочи сам по себе не является диагностическим для уретрита, хотя первый образец мочи может быть использован для таких тестов, как ПЦР и посевы. Анализ мочи может помочь определить или исключить ИМП. Примечательно, что более 30% пациентов с негонококковым уретритом могут не иметь лейкоцитов в моче.

Грамотрицательные внутриклеточные диплококки, обнаруженные при микроскопическом исследовании выделений или положительном мазке с метиленовым синим/генциановым фиолетовым (МВ/GV), обычно указывают на гонококковый уретрит. При отсутствии таких результатов его классифицируют как негонококковый уретрит. [31, 33, 34, 41, 42, 43, 44] Более точный диагноз зависит от доступности дополнительных тестов, таких как ПЦР.

Все пациенты с диагнозом уретрит должны пройти тестирование на *C trachomatis* и *N gonorrhoeae*. Предпочтительным методом обычно является ПЦР, выполняемый на образце первой мочи, эндоуретральном мазке или

эндоцервикальном образце. Кроме того, следует рассмотреть ПЦР на *T vaginalis*, а также тестирование на *M genitalium*, если оно доступно.

Дополнительные лабораторные исследования могут включать следующее: [4, 5, 30, 45]

- Цервикальные или эндоуретральные культуры.
- Тестирование на грибки с использованием препарата гидроксида калия.
- Окрашивание по Граму.
- Мужчинам, практикующим секс с мужчинами или имевшим контакт с больными, рекомендуется сдавать мазки из носоглотки и прямой кишки на предмет выявления *гонококка*.
- ПЦР на *C trachomatis*, *N gonorrhoea* и *T vaginalis*.
- Тест на беременность по мере необходимости.
- Тестирование на ИППП, включая серологию на сифилис (быстрый плазменный реактин и Лаборатория исследований венерических заболеваний) и ВИЧ.
- Анализ мочи для выявления ИМП и цистита.
- Влажный препарат, посев или ПЦР являются эффективными методами обнаружения *T. vaginalis*.
  - Влажные препараты недороги, но не так чувствительны, как посевы или ПЦР.
  - Влажные препараты необходимо изучать быстро после получения образца, так как чувствительность снижается до 20% через 1 час. [46]
  - Тестирование ПЦР является высокочувствительным и рекомендуется даже в случае, если исследование влажного

препарата дает отрицательные результаты. Сообщаемая чувствительность составляет от 95% до 100%, с соответствующей специфичностью от 95% до 100%. [47,48,49]

Тест на окрашивание по Граму традиционно был золотым стандартом для диагностики уретрита. Однако более новая методика, мазок MB/GV, появилась как многообещающая альтернатива окрашиванию по Граму. В отличие от окрашивания по Граму, MB/GV не требует тепловой фиксации и дает очень похожие результаты. Исследования Тейлора и др. показали, что как окрашивание по Граму, так и MB/GV показали чувствительность 97,3% для обнаружения гонококковых инфекций по сравнению с культурами. [25,50] Было обнаружено, что специфичность обоих методов составляет 99,6%. Дальнейшее исследование выявило 100% корреляцию между окрашиванием по Граму и MB/GV для обнаружения *N gonorrhoeae*. [25,50]

*N gonorrhoeae* обычно диагностируется с помощью ПЦР на образце мочи первой пробы, цервикальном или уретральном мазке. Наличие грамотрицательных внутриклеточных диплококков при микроскопическом исследовании уретрального мазка настоятельно предполагает гонорею. Уретральная культура дает важную информацию относительно устойчивости к антибиотикам. Дополнительные диагностические процедуры включают микроскопию для мужчин, посевы мочи и уретры, обнаружение антигенов и тестирование генетических зондов с использованием эндоцервикальных или уретральных мазков.

*S trachomatis* может быть диагностирован у женщин на основе анализа мочи, показывающего пиурию без организмов, выявленных при окраске по Граму или посеве. Обычно при окраске по Граму не обнаруживаются никаких организмов из-за природы организма как небольшой грамотрицательной облигатной внутриклеточной паразитической бактерии. У сексуально активных молодых женщин-пациентов с пиурией, но без бактериурии, должно

быть сильное подозрение на уретрит, вызванный *C. trachomatis*. Предпочтительным лабораторным тестом является ПЦР, который использует образец первой мочи. Другие доступные тесты включают уретральные и вагинальные культуры, обнаружение антигенов и генетические зонды. [25]

Диагностика *M. genitalium* может быть сложной задачей, поскольку единственным окончательным тестом является ПЦР, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) только в 2019 году и пока не является широко доступным в большинстве клинических учреждений. [24] Несмотря на это ограничение, крайне важно учитывать *M. genitalium*, поскольку это вторая по частоте причина негонококкового уретрита после *C. trachomatis*, на которую приходится от 15% до 25% всех случаев негонококкового уретрита в Соединенных Штатах. Кроме того, его следует подозревать, особенно у пациентов с персистирующим или рецидивирующим уретритом. [51, 52, 53, 54, 55] Кроме того, *M. genitalium* может также сосуществовать с инфекциями *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* примерно в 20% случаев. [56]

*Гемофильная палочка* становится все более распространенным возбудителем негонококкового уретрита, особенно среди мужчин и лиц, практикующих оральный секс. [2,57, 58, 59, 60]

### **Реактивный артрит**

Реактивный артрит характеризуется сочетанием артрита, конъюнктивита и уретрита, хотя у относительно небольшого числа пациентов будет наблюдаться классическая триада. [61] Как правило, уретрит предшествует началу артрита. Это редкое состояние чаще всего наблюдается у молодых мужчин во втором или третьем десятилетии жизни. Ранее это состояние было известно как синдром Рейтера, термин, который больше не используется. [61,62]

Состояние обычно развивается через несколько дней или несколько недель после желудочно-кишечной или мочеполовой инфекции, особенно вызванной *C. trachomatis*, но может также включать *N. gonorrhoeae*, *M. hominis* и *U. urealyticum*. Кроме того, считается, что расстройство отражает нетипичный, необычный аутоиммунный ответ, вызванный инфекцией. [61]

Диагноз реактивного артрита обычно устанавливается на основе клинических данных, которые могут включать уретрит и мочевые симптомы, а также вовлечение плюснефаланговых суставов. Часто наблюдаются повышенные уровни сывороточного С-реактивного белка и HLA-B27 (поверхностный антиген лейкоцитов и генетический маркер аутоиммунитета). [23,61,62]

Лечение реактивного артрита в основном симптоматическое. Обычно оно включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ревматических препаратов, таких как сульфасалазин, и расширенные курсы антибиотиков, если есть доказательства продолжающейся инфекции. В некоторых случаях облегчение могут принести внутрисуставные инъекции стероидов, метотрексата и азатиоприна, особенно для пациентов, которые плохо отреагировали на НПВП.

#### **Диагностика ИМВП базируется на следующих данных:**

Клинические признаки

Лабораторные методы:

Общий анализ мочи: лейкоцитурия, бактериурия, возможна гематурия

Посев мочи: идентификация возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам

Общий анализ крови: признаки воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ)

Инструментальные методы:

УЗИ почек и мочевого пузыря

Цистоскопия (при рецидивирующих ИМВП)

Экскреторная урография или КТ — при осложнённых формах

В идеальном мире диагностика негонококкового уретрита была бы простой; у пациентов были бы либо симптомы, либо бессимптомное течение; были бы объективные признаки пиурии или ее отсутствие; были бы отклонения в анализе мочи из двух стаканов или не было бы никаких отклонений. В клинической практике этот идеал далек от реальности. В исследовательских целях, а также в клинической практике в предыдущие годы симптомы включали наличие выделений из уретры, мазок уретрального экссудата, окрашенный на бактериограмму, и, как правило, некоторую степень пиурии. При исследовании мужчин с минимальными выделениями из уретры или без них наблюдалось неоднородное распределение количества полиморфноядерных лейкоцитов (ПМНЛ) в уретральных образцах, окрашенных по Граму, и в моче при первом опорожнении". Наличие 15 или более ПМНЛ в любом из пяти случайных полей (x 400) осадка мочи при первом мочеиспускании коррелировало с более чем четырьмя ПМНЛ в любом из пяти полей высокой мощности (x 1000) окрашенного по Граму уретрального экссудата. Обе находки были расценены как аномалии. В другом исследовании, опубликованном в то же время, независимо друг от друга был сделан вывод, что в клинической практике среднее значение более четырех ПМНЛ на поле высокой мощности (x 1000) уретраэкссудата, окрашенного по Граму, коррелирует с уретритом". В этом исследовании, однако, наблюдался непрерывный спектр пиурии - от нормальной (без уретрита) до аномальной (уретрит). *S. trachomatis* может быть выделен у некоторых мужчин, если ни окраска уретры по Граму, ни впервые выявленный осадок мочи не содержат ПМНЛ. Таким образом, использование мазка из уретры, взятого при первом опорожнении мочи, для получения объективных данных об уретрите является лишь приблизительным указанием на наличие этого уретрального

возбудителя. В идеале метод идентификации *C. trachomatis* должен использоваться как часть рутинного обследования пациента мужского пола с симптомами, особенно мужчины с минимальными признаками уретрита или без них при микроскопии. Мужчинам, у которых имеются симптомы уретрита без объективных признаков уретрита, часто бывает полезно пройти обследование утром, не прибегая к мочеиспусканию ночью", - анализ мочи из двух стаканов в настоящее время является стандартным в большинстве гинекологических клиник Англии и Уэльса 10. Отклонение от нормы в первом стакане рассматривается как свидетельство переднего уретрита, в то время как, если отклонение распространяется на второй стакан, считается, что заболевание поражает заднюю часть мочеиспускательного канала. Существует сильная корреляция между мочевыми "нитями" и объективным уретритом, но использование только этого теста для диагностики и оценки излечения ограничено его низкой прогностической ценностью как у пролеченных, так и у нелеченых пациентов". "Нити" при НГУ встречаются реже, чем при гонококковом уретрите. Они содержат гнойничковые клетки и быстро оседают, в то время как хлопья ("floculations") содержат эпителиальные клетки и медленно всплывают или оседают. У всех людей время от времени появляются "льдинки". Передняя часть мочеочника обычно очищается от гноя с помощью 20 мл мочи (максимум 40 мл). Возбудители: Исследования, направленные на определение возбудителей, вызывающих уретрит, показали неопровержимые доказательства роли *C. trachomatis* в этиологии до 50% случаев НГУ (доля НГУ, относимых к хламидиям, зависит, в частности, от географического местоположения). Доказательства менее убедительны для вас. причиной является уреалитик, хотя предполагалось, что этот организм может быть ответственен до 10% случаев. 158 Международный журнал по ИППП и СПИДу, том 1, май 1990 г. Исследования хламидий трахоматоза неоднократно показывали, что *C. trachomatis* является возбудителем мужского мочеиспускательного канала и может выделяться из уретры от 20 до 50% мужчин с НГУ-16. Предполагается, что различия в

сообщаемой распространенности обусловлены сочетанием региональных различий, селективности исследуемой популяции и различий в лабораторных методах изоляции. Нетипично регистрировать сероконверсию или четырехкратное увеличение микроиммунофлуоресцентных антител к *S. trachomatis* у мужчин с НГУ I5. Специфические IgM и IgG вырабатываются нерегулярно, а если и вырабатываются, то уровень IgM снижается слишком быстро и в зависимости от инфекции, в то время как уровень IgG сохраняется слишком долго даже после лечения. Вопрос о латентной инфекции хламидийным уретритом остается неясным. О рецидивах часто сообщают при других хламидийных инфекциях, таких как венерическая лимфогранулема и трахома; в последнем случае клинический рецидив редко связан с обнаружением возбудителя. Хламидии хорошо адаптируются к внутриклеточной локализации, используя биохимические компоненты клеток-хозяев для выживания, размножения и диссеминации [19-21]. Таким образом, внутриклеточная профилактика, по-видимому, требует более тщательного рассмотрения". В ходе исследования клинико-диагностических служб в Соединенном Королевстве большинство мочеполовых клиник имели доступ к услугам по диагностике хламидиоза. Хотя большинство клиник хотели бы получить неограниченный доступ к такой услуге, это конкурирует с другими потребностями в ограниченных ресурсах. Большинство клиник считали, что все или большинство женщин должны проходить тестирование, но необходимость регулярного тестирования мужчин была более спорной. Необходимость в диагностических услугах в некоторой степени была устранена практикой эпидемиологического лечения женщин -сексуальных партнерш мужчин с НГУ. В последнее время внимание было сосредоточено на улучшении диагностических тестов для выявления *S. trachomatis*. Коммерческие иммуноферментные анализы, в которых используются моноклональные или поликлональные антитела, особенно удобны для лабораторий с большим количеством образцов и отсутствием средств для культивирования клеток. [24,25]. Хотя были высказаны сомнения

относительно чувствительности этих новых методов по сравнению с методами культивирования, их удобство и скорость привели к их внедрению в нескольких клинических лабораториях [26,27]. В настоящее время доступны различные методы гибридизации для выявления хламидий в клинических образцах, содержащих экстрагированную клеточную ДНК. Эти тесты обладают высоким уровнем чувствительности и специфичности и могут оказаться полезными в клинических исследованиях, но их высокая стоимость ограничивает их использование в обычной клинической практике - -

30. *Ureaplasma Urealyticum* Существует по меньшей мере 14 серотипов *U. urealyticum*, хотя, вероятно, только один или более из них вызывает уретрит. Наиболее распространенным серотипом, выделяемым у мужчин с НГУ, является серотип 4, который часто ассоциируется с бессимптомным течением пюры. Другие, однако, не продемонстрировали связи с каким-либо конкретным серотипом". Сообщалось, что *U. urealyticum* чаще выделялся у пациентов с НГУ, чем в контрольной группе, когда последняя группа была менее сексуально активна, чем первая, но не тогда, когда сексуальная активность двух групп была сопоставимой 33,34. Колонизация уретры тесно связана с общим числом половых партнеров женщин [35,36]. Единственным убедительным клиническим доказательством патогенетической роли *U. urealyticum* является то, что внутри уретральная вакцинация у мужчин приводит к уретриту". Результаты выборочной ликвидации *U. urealyticum* препараты также играют патогенетическую роль в этиологии небольшой части случаев. 38• У мужчин с НГУ, у которых анализы на хламидии отрицательные, уреоплазмы положительные, уретрит плохо реагирует на сульфаниламиды и рифампицин, но хорошо реагирует на трептомицин или спектиномицин.

*Bacteroides Ureolyticus* В 1981 году Фонтейн и соавт. описали грамотрицательную бактерию (*B. ureolyticus*), выделенную из уретры 50% мужчин с НГУ. У мужчин, которые были инфицированы хламидиями и уреоплазмой, этот показатель вырос до 61%39,40. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием метронидазола для

первичной терапии хламидиознегативных НГУ показало, что *V. ureolyticus* может играть важную роль в небольшой доле случаев заражения вирусом гепатита в. Недавно мы показали, что этот микроорганизм является обычным представителем нормальной уретральной флоры (выделен у 35% здоровых мужчин) и не связан с НГУ (выделен у 26% мужчин с НГУ) [42,43]. Другие причины негонококкового уретрита: Наблюдение о том, что мужчины с отрицательным уровнем хламидий и мочевины в плазме крови с НГУ наименее хорошо реагируют на терапию тетрациклинами, является последовательным. с различной этиологией у этих мужчин [44, 45]. В исследовании ISolatedearly (1975) сообщалось о более высокой частоте выявления *Clostridium difficile* в урогенитальном тракте у мужчин с НГУ по сравнению с пациентами, посещающими урогенитальную/урологическую клинику<sup>46</sup>. Однако другие ранние исследования<sup>47,48</sup> и более недавнее исследование<sup>49</sup> аэробной и анаэробной флоры уретры не выявили существенных различий между хламидиоз положительными и хламидиоз отрицательными мужчинами с НГУ. По нашему опыту, убедительным доказательством бактериальной причины хламидиоз но-негативного НГУ является тот факт, что эпидемиологическое лечение половых контактов у женщин предотвращает рецидив заболевания [50] . Вирус простого герпеса, клещевые палочки и *Candida albicans* редко выделяются у мужчин с НГУ. Попытки выделить вирусы, отличные от вируса простого герпеса, до сих пор были безуспешными. Причины негонококкового уретрита, не передающегося половым путем: Доля случаев негонококкового уретрита, не передающихся половым путем, неизвестна. Уретрит может развиваться в связи с инфекцией мочевыводящих путей, бактериальным простатитом, стриктурой или инструментальным вмешательством в мочеиспускательный канал. Предполагается аллергическая этиология, но доказательств этому мало. Пока нет доказательств того, что раздражение мочеиспускательного канала при употреблении кофеина, алкоголя, слишком малой или слишком интенсивной сексуальной активности приведет к развитию уретрита.

## **Дифференциальная диагностика**

Возможный список дифференциальных диагнозов обширен, и этот список не является исчерпывающим, но причины можно разбить на категории следующим образом:

### **Инфекции**

- Инфекции, передающиеся половым путем, такие как хламидиоз и гонорея
- Туберкулезные инфекции мочевого пузыря
- Инфекции мочевыводящих путей

### **Урологические и урогинекологические заболевания**

- Камни в мочевом пузыре
- Хронический уретральный синдром
- Дистальные камни мочеточника
- Проплап тазовых органов
- Предшествующие операции на органах малого таза, особенно с использованием сетки
- Патология предстательной железы, включая, помимо прочего, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, рак предстательной железы и хронический простатит
- Новообразования мочевого пузыря
- Нейрогенный мочевой пузырь
- Гиперактивность мочевого пузыря
- Стрессовое недержание мочи
- Императивное недержание мочи/нестабильность детрузора

## **Гинекологические заболевания**

- Эндометриоз
- Воспалительные заболевания органов малого таза
- Беременность
- Вульводиния

## **Неврологический**

- Компрессия конского хвоста/спинного мозга
- Демиелинизирующие заболевания
- Диабетическая нейропатия
- Невралгия срамного нерва
- Гладить

## **Другие причины**

- Врожденные пороки развития мочевого пузыря
- Диабет
- Дивертикулярная болезнь
- Воспалительное заболевание кишечника
- Эффекты, вызванные радиацией
- Ревматоидный артрит
- Травма
- Мочевые дивертикулы

## **Прогноз**

Большинство пациентов страдают от хронических симптомов с периодическими обострениями и ремиссиями с различными интервалами, но

существует большой разброс в прогнозе, течении и разрешении. Были отмечены и описаны закономерности заболевания. К ним относятся следующие:

- Полное разрешение
- Рецидивирующе-ремиттирующий
- Периодические вспышки заболевания
- Хроническое прогрессирование

У пациента также может наблюдаться спонтанное выздоровление и неожиданные рецидивы независимо от лечения. ИЦ/БМП представляется чрезвычайно стабильным состоянием, поскольку симптомы мочеиспускания и дискомфорт, как правило, остаются неизменными по степени тяжести в течение 9 лет.

### **Осложнения**

Если не лечить и не допустить спонтанного разрешения, мочевого пузыря может подвергнуться большему фиброзу, что еще больше сократит объем мочевого пузыря и еще больше усугубит испытываемые симптомы. Пациент будет испытывать ухудшение психологического и социального здоровья из-за нарушения сна, сексуальной дисфункции, тревожности, депрессии и социального смущения.

Осложнения лечения зависят от различных факторов, таких как фармакологический агент, цистоскопия или хирургические осложнения. Надлежащее консультирование и согласие перед лечением имеют первостепенное значение. Осложнения можно в целом классифицировать следующим образом:

- Кровотечение
- COVID-19

- Смерть (от процедуры или анестезии)
- Инфекция (введенная внутривезикулярным путем или хирургическим путем)
- Перфорация мочевого пузыря при гидрорастяжении под высоким давлением
- Травма
- Осложнения анестезии в основном обусловлены человеческим фактором и имеют предполагаемую смертность 0,4 на 100 000 пациентов.
- Осложнения анестезии включают в себя следующее:
  - Анафилаксия
  - Стремление
  - Сердечно-сосудистый коллапс
  - Ошибки в приеме лекарств
  - Тошнота и рвота
  - Угнетение дыхания

Существует также теоретический риск инфекций мочевыводящих путей. Симптомы могут измениться и ухудшиться в это время, и в таких обстоятельствах всегда следует проводить тесты на наличие инфекции. Это связано с повреждением и нарушением уротелия, что увеличивает вероятность бактериальной инвазии, повреждения мочевого пузыря и симптомов. В отдельных случаях, подобных этим, можно начать короткий курс терапевтических антибиотиков, но длительное лечение не рекомендуется для терапии или профилактики.

### **Сдерживание и просвещение пациентов**

После постановки диагноза пациенту следует объяснить, что это значит, почему у него возникают данные симптомы и что этиология в настоящее время не до конца понятна.

Пациента следует направлять и поощрять к участию в группах самопомощи и местной поддержки, например, таких, которые предлагает *Ассоциация интерстициального цистита* (<https://www.ichelp.org/>) в Соединенных Штатах и *Bladder Health UK* или *PainUK* в Соединенном Королевстве. Некоторые пациенты, которые использовали ресурсы самопомощи, обнаружили, что это очень эффективный вариант лечения.

Существует множество методов лечения этого состояния с разными результатами. Может пройти несколько месяцев, прежде чем пациент заметит улучшение, а эффект может быть лишь незначительным. Пациенты должны понимать, что состояние может быть неизлечимым, и симптомы могут вернуться в любое время. Однако при правильном лечении могут быть значительные улучшения симптомов и качества жизни.

### **Сопутствующие заболевания**

Последние данные свидетельствуют о том, что многие мужчины с диагнозом хронический простатит/синдром хронической тазовой боли могут иметь ИЦ/СБМП, поскольку симптомы очень похожи, и каждый из них является диагнозом исключения.

Мужчин с диагнозом хронический простатит/синдром хронической тазовой боли, которые не реагируют на стандартную терапию простатита и продолжают испытывать симптомы, включая частое мочеиспускание, болезненное наполнение мочевого пузыря, дискомфорт в надлобковой области, дизурию, императивные позывы или дискомфорт в области таза, следует рассматривать для лечения ИЦ/СБМП. [3,4,5,6,7]

Невралгию полового члена и сдавление нерва также следует учитывать при лечении пациентов с симптомами ИЦ/СБМП, особенно тех, кто не реагирует на консервативную, пероральную и внутрипузырную терапию.

Лечение боли должно быть включено в лечение пациентов с ИЦ/СБМП, испытывающих постоянную хроническую боль.

Прежде чем переходить к инвазивной терапии, если пероральные и внутрипузырные инстилляциии не дали результата, рассмотрите возможность применения циклоспорина А, мизопростола (перорально или внутрипузырьно), ботулинического токсина А или нейромодуляционной терапии.

Неэффективность всех неинвазивных методов лечения должна указывать на необходимость пересмотра основного диагноза.

Нет необходимости ждать, пока пероральная терапия не даст результата, прежде чем приступить к внутрипузырным инстилляциям в соответствующих случаях.

Ряд мочевых воспалительных биомаркеров увеличиваются при ИЦ/СБМП, такие как ФНО- $\alpha$ , ПГЕ2, ИЛ-6 и ИЛ-8, хотя диагностическая и клиническая полезность этого открытия все еще нуждается в определении. Клинически полезный биомаркер для ИЦ/СБМП все еще ожидает открытия.

### **Биодобавки**

Для большинства пищевых добавок, используемых при тазовой боли или ИЦ/СБМП, имеются лишь весьма ограниченные научные данные или доказательства эффективности, но есть некоторые интересные, хотя и ограниченные, благоприятные доказательства:

- Было показано, что L-аргинин в дозе 1500 мг/день улучшает симптомы ИЦ/СБМП за счет повышения активности синтазы оксида азота в моче в предварительном рандомизированном двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании. Около половины пациентов, прошедших лечение, отметили симптоматическое улучшение.

- Жирные кислоты омега-3 и альфа-липоевая кислота являются эффективными антиоксидантами и оказывают противовоспалительное действие, а также облегчают боли в области таза.
- Кверцетин — это биофлавоноид, который также может помочь уменьшить воспаление, удаляя свободные радикалы. Он показал некоторую клиническую активность в улучшении симптомов при ИЦ/БПС в ограниченном исследовании, которое не было плацебо-контролируемым или рандомизированным.
- Глицерофосфат кальция следует принимать перед едой, особенно перед употреблением продуктов, которые, как известно, вызывают реакцию ИЦ. Опрос, проведенный Ассоциацией интерстициального цистита, показал, что 75% пациентов, которые пробовали эту добавку, считали, что она обеспечивает некоторую симптоматическую пользу. Проспективное нерандомизированное исследование 2001 года с участием более 200 пациентов с ИЦ показало пользу у >40% участников.
- Имеются отдельные сообщения о пользе пероральной терапии гиалуроновой кислотой, однако официальных опубликованных исследований не существует.

### **Коктейли для мочевого пузыря для внутрипузырного введения**

По возможности предпочтительнее проводить инстилляции коктейля для мочевого пузыря самостоятельно в домашних условиях, чем вводить его в амбулаторных условиях/клинике.

Типичный график может включать еженедельные инстилляции до достижения контроля симптомов. Затем интервал между инстилляциями медленно увеличивается по мере переносимости.

Некоторые эксперты рекомендуют иметь 2 формулы внутрипузырного коктейля: одну с ДМСО и другую без него. Если изначально выбранный коктейль теряет эффективность или по какой-то причине неприемлем, можно заменить его второй формулой. Таким образом, внутрипузырная терапия сохраняется, поскольку она остается единственным наиболее эффективным нехирургическим методом лечения.

Хотя общепринятого стандарта внутрипузырного коктейля не существует, несколько известных экспертов опубликовали свои собственные рецепты:

#### Коктейль лидокаина с щелочным составом

- Гентамицин 80 мг в 5 мл
- Гепарин 10 000 МЕ в 10 мл
- Раствор лидокаина 2%: 25 мл
- Бикарбонат натрия 8,4%: 5 мл–10 мл
- Расписание:
  - Еженедельно по мере необходимости в офисе/клинике.
  - Следует смешивать непосредственно перед внутрипузырным введением, чтобы избежать образования осадка.
  - Увеличивайте интервал между инстилляциями по мере улучшения симптомов.

#### Коктейль диметилсульфоксида (ДМСО)

- Гентамицин 80 мг в 5 мл
- Гепарин 10 000–20 000 МЕ

- Римсо-50 (ДМСО) 50 мл
- Бикарбонат натрия 8,4%: 10 мл
- Триамцинолон 40 мг
- Расписание:
  - Ежеженедельно по мере необходимости в офисе/клинике.
  - Увеличивайте интервал между инстилляциями по мере улучшения симптомов.

Роберт Молдвин, доктор медицины — Институт урологии Смита и Еврейский медицинский центр Лонг-Айленда

- Бупивакаин (маркаин) 0,5% и лидокаин желе 2% в смеси 1:1: всего 30 мл–40 мл
- Гепарин 10 000–20 000 МЕ
- Гентамицин 80 мг
- Триамцинолон 40 мг (увеличение до 80 мг у пациентов с подтвержденной язвой Гуннера)
- Расписание:
  - Ежеженедельные инстилляции в офисе/клинике
  - Пациенты также могут принимать препарат самостоятельно в домашних условиях до 3 раз в неделю.
  - Увеличивайте интервал между инстилляциями по мере улучшения симптомов.
  - Максимальное улучшение симптомов ожидается через 12 недель.
  - Если эффект больше не ощущается, перейдите на «коктейль ДМСО». Можно возобновить прием вышеуказанного

комбинированного коктейля с бупивакаином позже, если симптомы вернутся.

Кристофер Пейн, доктор медицины «Коктейль Пейна 1»

- Бупивакаин (Маркаин) 0,5%: 10 мл.
- Гепарин 10 000 МЕ
- Расписание:
  - Еженедельные инстилляциии в офисе/клинике.
  - Пациенты могут также принимать препарат самостоятельно в домашних условиях, причем делать это можно ежедневно.
  - Увеличивайте интервал между инстилляциями по мере улучшения симптомов.

Кристофер Пейн, доктор медицины «Коктейль Пейна 2»

- Бупивакаин (Маркаин) 0,5%: 10 мл.
- Гепарин 10 000 МЕ (необязательно, может быть зарезервирован для отдельной инстилляционной терапии)
- Гидрокортизон (Солю-Кортеф) 100 мг
- Римсо-50 (ДМСО): 50 мл
- Бикарбонат натрия 8,4%: 5 мл
- Расписание:
  - Еженедельные инстилляциии по 30–50 мл в течение 6–8 недель.
  - Увеличивайте интервал между инстилляциями по мере улучшения симптомов.
  - Используйте суппозитории, если пациенты не могут удерживать раствор в течение как минимум 30 минут.

Кристин Уитмор, доктор медицины — Медицинский колледж Университета Дрекселя

- Бупивакаин (Маркаин) 0,5%: 20 мл.
- Гентамицин 80 мг: 5 мл физиологического раствора (добавьте для пациентов с документированной ИМП в течение 3 месяцев)
- Гепарин 10 000 МЕ в 10 мл
- Гидрокортизон 100 мг: 5 мл физиологического раствора
- Бикарбонат натрия 8,4%: 40 мл–50 мл
- Расписание:
  - Шесть еженедельных инстилляций. Следует применять во время предменструального обострения, если это возможно.
  - Подходит для пациентов, которые могут самостоятельно проводить катетеризацию и введение препарата в домашних условиях.

### **Улучшение результатов мер здравоохранения**

ИЦ/СБМП — это долгосрочное хроническое состояние, которое может существенно негативно влиять на качество жизни пациента, а также на его физическое, психологическое и социальное здоровье. Это состояние часто нелегко контролировать одним вмешательством, и часто существуют многочисленные сопутствующие физические и психологические заболевания. Поэтому междисциплинарный командный подход с участием различных специальностей лучше всего подходит для предоставления оптимальной помощи пациенту.

Урологи, специалисты по лечению боли, гинекологи, урогинекологи, врачи общей практики, медсестры-специалисты, специалисты по психическому здоровью, фармацевты, диетологи, социальные работники, физиотерапевты и

другие специалисты здравоохранения играют решающую роль в предоставлении комплексной помощи.

Медицинские специалисты должны обладать специальными навыками распознавания, диагностики и лечения ИЦ/СБМП. Это включает в себя мастерство проведения цистоскопии и уродинамики для подтверждения диагноза и глубокое понимание новейших методов лечения и терапевтических возможностей.

Разработка планов лечения на основе фактических данных, адаптированных к конкретным потребностям каждого пациента, имеет жизненно важное значение. Стратегии должны охватывать диетические изменения, физиотерапию и фармакологические вмешательства. Кроме того, врачи должны хорошо разбираться в мониторинге прогресса пациента и соответствующей корректировке схем лечения.

Эффективная коммуникация между членами команды имеет первостепенное значение. Клиницисты должны обмениваться информацией о прогрессе пациента, потенциальных осложнениях и корректировках лечения, чтобы обеспечить сплоченную и всестороннюю помощь. Сотрудничество способствует целостному подходу к решению физических и эмоциональных аспектов ИЦ/СБМП.

Уход за больными с ИЦ/СБМП наиболее эффективен, когда специалисты здравоохранения сотрудничают для предоставления ориентированной на пациента и основанной на фактических данных помощи. Объединенные усилия межпрофессиональной команды имеют решающее значение для повышения качества жизни и общего благополучия людей, живущих с ИЦ/БПС.

### **Цистит:**

Интерстициальный цистит (ИЦ) - это синдром мочевого пузыря неизвестной этиологии. Причина ИЦ, скорее всего, многофакторная и включает

генетические факторы и факторы окружающей среды. Были выявлены различные патофизиологические изменения в мочевом пузыре, малом тазу, периферической и центральной нервной системах, что привело к появлению биологически специфичных методов лечения. Интерстициальный цистит диагностируется все чаще; однако современные диагностические критерии неоднородны, и существует значительное совпадение между синдромами хронической тазовой боли у мужчин и женщин, интерстициальным циститом, рецидивирующим “циститом” и синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Диагноз интерстициального цистита может быть поставлен клинически, а также с помощью цистоскопии и гидродистензии. Чувствительность и специфичность мочевых маркеров и теста на чувствительность к калию проспективно не изучались.

Интерстициальный цистит (ИЦ) - это синдром мочевого пузыря, характеризующийся тазовой болью и раздражающими симптомами при мочеиспускании. Как было описано ранее, диагноз был поставлен на основании наличия язв Ханнера и уменьшения объема мочевого пузыря. Это определение “классического” или язвенного ИМТ оставалось золотым стандартом до тех пор, пока не был описан распространенный тип “неязвенного” ИМТ, характеризующийся клубочками и подслизистыми кровоизлияниями.[1] За последние несколько лет диагностический подход к ИК претерпел эволюцию в сторону клинической и малоинвазивной диагностики и уменьшения зависимости от цистоскопического обследования под наркозом и биопсии мочевого пузыря. [2]

Патогенез и этиология интерстициального цистита остаются до конца не выясненными. Тем не менее, формируется консенсус относительно центральной роли дисфункции эпителия, активации сенсорных нервов мочевого пузыря и тучных клеток в генезе ИЦ. [3] В настоящее время признана роль спинного мозга, центральной нервной системы и тазового дна в патогенезе и клинических проявлениях ИЦ. Ишемическая болезнь сердца не

является исключительно урологическим заболеванием, но может иметь гинекологические, нейрогенные и желудочно-кишечные проявления.

### **Этиология и патогенез**

Поверхность уротелия выстлана непроницаемым муцином поверхности мочевого пузыря, состоящим из сульфированных гликозаминогликанов (GAG) и гликопротеинов. Изменения в этой поверхности могут вызывать изменения проницаемости, которые позволяют ионам калия проникать через уротелий, деполяризуют чувствительные и двигательные нервы и активируют тучные клетки. [4] Нарушение проницаемости проявляется повышением всасывания мочевины и положительными тестами на чувствительность к калию у пациентов с ИК. Основанием для использования препаратов, “покрывающих эпителий”, таких как пентозан полисульфат и гепарин или гиалуроновая кислота для внутрипузырного введения, является их влияние на функцию поверхностного эпителия.

Кляпы не являются единственным источником непроницаемости стенки мочевого пузыря. Могут быть важны и другие факторы, такие как молекулы межклеточной адгезии, внеклеточный матрикс и клеточный цитоскелет. Значительное число пациентов с ИЦ связывают появление симптомов с эпизодами бактериального цистита. Бактерии могут изолироваться в клетках уротелия и вызывать изменения проницаемости. [5]

Мочевой анти пролиферативный фактор (APF), недавно описанный в ИС, ингибирует пролиферацию клеток и ухудшает восстановление поврежденного или оголенного уротелия, что приводит к изменению барьерной функции уротелия. [6]

### **Нейро—уротелиальные взаимодействия**

В дополнение к своей барьерной функции, уротелий действует как “механический датчик” растяжения мочевого пузыря и “химический датчик” кислотности, осмоляльности и состава мочи. [7] С-волоконистых афферентных

нервов в подслизистой оболочке проникают в уротелий и могут выполнять эти функции. Появляется новая информация о роли уротелия как продолжения сенсорной нервной системы мочевого пузыря в отношении пуринергической нейротрансмиссии через аденозин-5'-трифосфатный (АТФ) путь, а также ваниллоидный и пуринергический (P2X3) пути. [8] Эта информация должна привести к лучшему пониманию патофизиологии ИЦ и разработке новых методов лечения. Вещество P, тахикинин, высвобождаемый активированными афферентами С-волокон, участвует в ноцицепции в центральной и периферической нервной системах, а также действует как медиатор воспаления. Высвобождение вещества P приводит к каскаду воспалительных процессов с активацией тучных клеток и усилением регуляции соседних нервов (сенсорных, вегетативных, двигательных). В IC присутствует повышенное количество нервов, содержащих вещество P, и мРНК рецептора вещества P (нейрокинин-1). [9] Уровень фактора роста нервов (NGF) также увеличивается в IC, что еще раз подтверждает роль нейрогенного воспаления в IC.

#### Активация тучных клеток

Тучные клетки содержат вазоактивные медиаторы и медиаторы воспаления (например, гистамин, лейкотриены, простагландины и триптазы), и они играют центральную роль в патогенезе нейровоспалительных состояний, включая IC.<sup>10</sup> Высвобождение гранул в интерстиций (дегрануляция) происходит как часть реакции гиперчувствительности, опосредованной иммуноглобулином E, или как следствие в ответ на вещество P, цитокины, бактериальные токсины, аллергены, шлаки и стресс. Мастоцитоз встречается у 30-65% пациентов с ИК. У пациентов с ИК наблюдается повышение уровня гистамина, его метаболитов и триптазы. Терапевтический ответ на лечение антигистаминными препаратами (например, гидроксизин) и ингибиторами лейкотриенов свидетельствует о роли тучных клеток в патогенезе ишемической болезни сердца. [10,11]

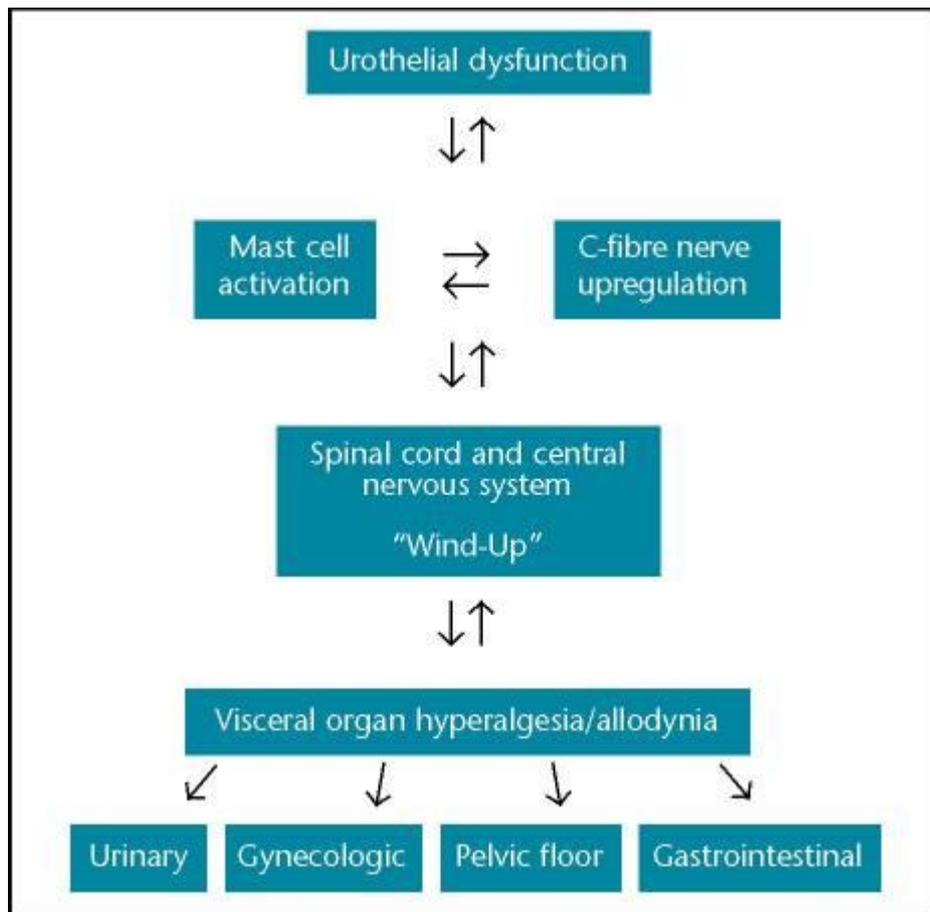
## Аутоиммунные и инфекционные заболевания

ИЦ имеет много признаков аутоиммунного заболевания — хроническое течение, обострения и ремиссии, клинический ответ на стероиды/иммунодепрессанты, высокую распространенность антинуклеарных антител и связь с другими аутоиммунными синдромами. Современные данные свидетельствуют о том, что аутоиммунные явления (антитела к мочевому пузырю и т.д.) являются эпи-явлениями, которые возникают в результате локального повреждения клеток мочевого пузыря. [12]

Посевы у пациентов с ИЦ обычно оказываются отрицательными, а исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) не всегда выявляют бактериальный генетический материал в ИЦ. [13] Однако эпизод цистита может вызвать дисфункцию мочевого пузыря, которая приводит к изменениям проницаемости мочевого пузыря, нейрогенной регуляции (пуринергической, афферентной и т.д.) и тучных клеток. набор персонала и активизация.

## Патогенез ишемической болезни сердца: Комплексная гипотеза

Ни один патологический процесс не является универсальным для ИЦН. ИЦН может иметь множественную этиологию, которая приводит к появлению симптомов раздражающего мочеиспускания и боли. Изменения проницаемости уротелия, стимуляция чувствительных нервов и активация тучных клеток взаимосвязаны с одновременным возникновением множества положительных и отрицательных обратных связей. Этот порочный круг способствует хронизации ИЦ и объясняет иногда разочаровывающий результат лечения одним препаратом (рис. 4).



У отдельных пациентов может преобладать нейрогенное воспаление, дисфункция эпителия мочевого пузыря или активация тучных клеток. Как только сенсорные нервы в мочевом пузыре активизируются, нейроны в дорсальных постганглиях и спинном мозге также выделяют тахикинины (включая вещество Р), что приводит к неврологическому расстройству, проявляющемуся висцеральной аллодинией и гипералгезией в мочевом пузыре и прилегающих органах малого таза (желудочно-кишечных, гинекологических). [14] Это объясняет, почему у многих пациентов с ИК наблюдается дисфункция тазового дна, гинекологические симптомы, такие как диспареуния и вульводиния, и желудочно-кишечные симптомы, такие как синдром раздраженного кишечника.

**Эпидидимит:** Способность развивающихся мужских половых клеток и зрелых сперматозоидов избегать воздействия иммунной системы хозяина и способность воспаления, возникающего вне мужских половых путей, подавлять мужскую фертильность являются одними из самых интригующих

загадок мужской репродуктивной функции. Очевидно, что разрешение этих двух проблем, которые на первый взгляд могут показаться несовместимыми, зависит от всестороннего понимания иммунологии, лежащей в основе мужского репродуктивного тракта. К сожалению, природа взаимодействий, существующих между иммунной системой и мужской репродуктивной системой, остается малоизученной. Однако один очевидный факт заключается в том, что иммунные реакции в яичке, где развиваются сперматозоиды, и иммунные реакции в придатке яичка, где концентрируются и созревают зрелые сперматозоиды, сильно отличаются. Это означает, что механизмы, лежащие в основе иммунитета в этих двух тканях, различны и что более тщательное изучение этих различий может быть очень продуктивным.

В интересах полного раскрытия информации, они представляют собой личное мнение исследователя, который давно интересуется механизмами иммунологии мужских репродуктивных путей в целом, но не занимается в основном придатками яичек. Невозможно охватить все аспекты или предыдущие исследования, относящиеся к этой теме, поэтому заинтересованные читатели могут ознакомиться с более полным обзором (Hedger and Hales, 2006).

Влияние инфекции и воспаления на яичко и придаток яичка.

По оценкам, в развитых странах от 5 до 10% случаев мужского бесплодия известной этиологии связаны с подозрением на воспалительное или аутоиммунное поражение, которое включает образование антител к сперматозоидам, орхит, эпидидимит и эпидидимоархит и, по крайней мере, некоторое “идиопатическое” бесплодие (Dohle et al., 2005; Schuppe et al., 2008). Что еще более важно, частота иммунологического бесплодия, как правило, значительно выше среди групп населения с ограниченным доступом к здравоохранению или образованию — другими словами, среди большей части человечества (Ekwere, 1995). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, на инфекции репродуктивных путей приходится около 3%

глобального бремени проблем со здоровьем среди мужчин (AbouZahr and Vaughan, 2000). Эпителий яичка и придатка яичка не обладает способностью к регенерации, и инфекции в этих органах и их воспалительные последствия часто приводят к необратимым повреждениям, приводящим к потере фертильности (Dohle et al, 2005). Более того, примерно 1% мужчин страдают от изнуряющих и часто трудно поддающихся лечению постоянных, устойчивых к антибиотикам болей в мошонке или промежности (“стерильный” орхит, эпидидимит, вазит или простатит), состояние, которое остается в значительной степени загадочным, но почти наверняка связано с основной причиной воспаления (Alexander et al, 1998; Nickel et al, 2005; Нариккулам и др., 2007). Наконец, хотя большинство видов рака яичек имеют развивающееся, а не воспалительное происхождение, а рак придатка яичка встречается крайне редко, не следует пренебрегать ролью воспалительных и иммунных механизмов в определении частоты, тяжести и/или течения рака в этих тканях просто из-за недостатка информации.

Эпидидимит является наиболее распространенным внутрипротоковым воспалением и является важной причиной обращения за урологическими консультациями. В Соединенных Штатах, стране, численность мужского населения которой, по оценкам, составляет около 150 миллионов человек, Национальные институты здравоохранения ежегодно регистрируют 600 000 случаев (Trojian et al, 2009). Симптомы и последствия эпидидимита включают боль, узелки, отек, затрудненное мочеиспускание, лихорадку, выделения из уретры и бесплодие. Однако эпидидимит также может протекать бессимптомно, что означает, что о нем также не сообщается. Острый эпидидимит обычно возникает из-за ретроградного проникновения в уретру патогенных микроорганизмов и бактериальных инфекций, передающихся половым путем: в частности, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Реже причиной могут быть системные бактериальные

инфекции (например, микобактерии туберкулеза, гемофильная палочка типа В, сальмонелла и бруцелла) или небактериальные инфекции (например, цитомегаловирус и филяриатоз), особенно у детей или лиц с ослабленным иммунитетом. Неинфекционные причины эпидидимита включают различные медицинские процедуры, прием препарата от аритмии амиодарона, травму, физический стресс, вазэктомию, рефлюкс мочи, неоплазию, постинфекционное и системное воспаление, васкулит и аутоиммунные заболевания (Hagley, 2003; Haidl et al., 2008; Trojian et al., 2009).

Важно отметить, что заболеваемость эпидидимитом значительно выше, чем заболеваемостью орхитом, который чаще всего проявляется как эпидидимо-орхит (Krieger, 1984). В отличие от эпидидимита, изолированный орхит, как правило, вызывается передающимися через кровь патогенами, обычно вирусами (например, эпидемический паротит, вирус Коксаки В, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барра, лихорадка Денге, коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом), а также микобактериями (например, *Mycobacterium leprae* и *M. tuberculosis*) и паразитами, такими как малярия и филяриатоз. Неинфекционные причины орхита включают физическую травму, вазэктомию, неоплазию и аутоиммунные заболевания (Salomon et al., 1982; Flickinger, 1985; Pannek and Haupt, 1997; Vitolo et al., 2008). В целом, данные о распространенности аутоиммунного орхита среди населения крайне скудны, но о его относительной распространенности можно судить по различным моделям на животных, демонстрирующим это заболевание, а также по результатам биопсий бесплодных мужчин, свидетельствующих об иммунологических нарушениях в прошлом (Suominen and Soderstrom, 1982; Schuppe et al, 2008).

Таким образом, различия между частотой и причинами инфекции и воспаления в яичке и придатке яичка значительны, несмотря на то, что они соединены выводящими протоками и связаны с внешней средой через мочеполовой тракт, и, по-видимому, нет существенных физических

препятствий для распространения инфекций из яичка в придаток яичка. вложите одну салфетку в другую. Одним из очевидных объяснений этого различия являются различия в иммунной среде в двух тканях.

#### Влияние системного воспаления и заболеваний на яичко и придаток яичка

Хорошо известно, что системные инфекции и даже заболевания, не имеющие инфекционной основы, могут оказывать угнетающее воздействие на мужскую репродуктивную функцию (Dong et al., 1992; Baker, 1998). Механизмы, ответственные за это наблюдение, плохо определены, но тот факт, что внешние по отношению к репродуктивному тракту заболевания могут подавлять фертильность, позволяет предположить, что это подавление связано с чем-то большим, чем простое повреждение клеток, вызванное активностью антимикробных клеток и выделений. Влияние болезни на репродуктивную функцию было наиболее подробно изучено с использованием бактериального липополисахарида (ЛПС) для индуцирования системного или локализованного воспаления у экспериментальных животных. Наиболее распространенным наблюдением является снижение выработки андрогенов, что может быть связано с прямым воздействием специфичных для патогена молекул, таких как ЛПС, а также молекул, стимулируемых ЛПС, таких как провоспалительные цитокины интерлейкин 1 бета (IL1B) и фактор некроза опухоли (TNF), активные формы кислорода, оксид азота. (NO) и кортикостероиды на различных уровнях клеточной оси гипоталамус–гипофиз–Лейдиг (Hedger and Hales, 2006). Хотя снижение выработки андрогенов, вызванное только системным воспалением, может быть недостаточным для того, чтобы вызвать нарушение сперматогенеза (O'Bryan et al., 2000; Лью и др., 2007), нет никаких сомнений в том, что снижение выработки андрогенов яичком окажет негативное влияние на функцию придатка яичка, а также на общее состояние здоровья.

#### Таблица 3

| Основные рецепторы | Лиганды                      | Основные патогены              | Расположение клеток   | Клетки Сертоли | Начальный сегмент придатка яичка | Эпидидимит | Семявыносящий проток |
|--------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------|----------------------------------|------------|----------------------|
| TLR1               | Триациллипептиды             | Бактерия микобактерия          | Клеточная поверхность | +++            | ++                               | ++         | +++                  |
| TLR2               | Липопротеины, пептидогликаны | Бактерия, Микобактерия, вирусы | Клеточная поверхность | +++<br>+       | +++                              | ++         | +                    |
| TLR3               | оцРНК                        | Вирусы                         | Эндосомы              | +++<br>+       | ++++                             | +++        | ++                   |
| TLR4               | Липополисахариды             | Бактерии, вирусы               | Клеточная поверхность | +++<br>+       | ++++                             | ++         | +                    |
| TLR5               | Флагеллин                    | Бактерия                       | Клеточная поверхность | +++            | +++                              | +++        | +++                  |
| TLR6               | диациллипептиды,             | Бактерия, грибы                | Клеточная поверхность | +++            | +++                              | +++        | +                    |
| TLR7               | зимозановая оцРНК            | Вирусы                         | Эндосомы              | +/-            | +/-                              | +          | +                    |

Помимо яичек, TLR обнаруживаются во всем эпителии репродуктивного тракта, включая эпителий придатка яичка (таблица). Однако объединенные данные нескольких исследований на крысах и мышах, по-видимому, указывают на региональные различия в экспрессии различных рецепторов распознавания образов, в результате чего TLR 1-6 экспрессируются сильнее в яичках, тогда как экспрессия TLR [7,9] и как правило, выше в придатке яичка, семявыносящем протоке, или оба (Риччоли и др., 2006; Палладино и др., 2007, 2008; Бхушан и др., 2008; Родригес и др., 2008; Стараче и др., 2008; Wu et al.,

2008; Sun et al., 2010; Winnall et al., 2011). Эти наблюдения должны быть подтверждены последовательным количественным анализом. Более того, неясно, что это может означать с точки зрения патогенности, поскольку нет очевидной разницы между вирусными и бактериальными датчиками, которая могла бы соответствовать различной восприимчивости или подверженности этих двух органов вирусным и бактериальным инфекциям, как упоминалось в предыдущем разделе.

В отличие от исследования яичек, было проведено относительно немного исследований воспалительных сигналов в эпителии придатка яичка или влияния системного воспаления на функцию придатка яичка. В исследовании Rodrigues et al (2008) сообщалось, что системное введение (IP) LPS индуцировало активацию NF $\kappa$ B и усиление регуляции нескольких генов, реагирующих на воспаление, включая IL1 $\beta$ , в придатке яичка крысы. Однако экспрессия TLR4 была также локализована в макрофагах в строме придатка яичка, поэтому еще предстоит выяснить, было ли это реакцией самого эпителия. В наших собственных исследованиях с использованием аналогичной модели введение ЛПС вызывало увеличение количества круглых клеток в просвете придатка яичка из-за преждевременного отделения сперматогенных клеток из семенного эпителия, но в самом придатке яичка не было серьезных морфологических изменений, по крайней мере, на уровне светового микроскопа (O'Bryan et al., 2000; Liew et al., 2009). al, 2007). Однако многие потенциальные функциональные изменения было бы нелегко обнаружить на этом уровне, и этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения. В другом, более недавнем исследовании, инъекция LPS непосредственно в головку придатка яичка вызывала увеличение экспрессии IL1 $\beta$ , гиперемию, отек и скопление интерстициальных лейкоцитов, а также неуточненные воспалительные повреждения, локализованные в эпителии придатка яичка, снижение подвижности сперматозоидов и снижение экспрессии нескольких бета-дефензинов, которые вырабатываются эндогенно антимикробные белки

(Cao et al., 2010). In vitro линия клеток эпителия придатка головки мыши PC1 экспрессирует TLR4 и несколько его корецепторных белков, и обработка этих клеток LPS индуцирует активацию NFκB и экспрессию другого рецептора распознавания образов, нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации 2 (NOD2), который обнаруживает бактериальный пептидогликан (Mühlbauer et al., 2008). Стимуляция этих клеток ЛПС и мурамилдипептидом пептидогликана усиливала экспрессию сигнала TNF. Заражение культивируемых эпителиальных клеток хвостатого придатка крысы золотистым стафилококком стимулировало передачу сигналов через NFκB и MAP-киназу 14 (также называемую p38); продукцию IL1β, TNF и NO; и экспрессию мРНК для NOS2 и TLR2 (Zhao et al., 2008). Рецепторы к IL1 были обнаружены в эпидидимальном эпителии мышей, что указывает на способность непосредственно реагировать и на эти основные воспалительные цитокины (Takaо et al., 1990; Gomez et al., 1997).

Как можно сделать вывод из приведенных выше данных, инфекция и воспаление могут влиять как на функцию яичек, так и на функцию придатка яичка путем подавления стероидогенеза и прямого воздействия на активность эпителиальных клеток, подавляя фертильность. Однако, поскольку сперматозоиды обладают антигенными свойствами, необходимо уделять особое внимание оценке влияния активированной иммунной системы на фертильность, и именно этот аспект будет рассмотрен далее.

Гематоэпителиальные барьеры и компарментализация в яичке и придатке яичка.

И яичко, и придаток яичка имеют одинаковую базовую структурную организацию, состоящую из канальцев, выстланных очень неоднородным эпителием, окруженных перитубулярным клеточным слоем, и интерстициальной ткани, содержащей сосудистую сеть и лимфатические сосуды. Однако сходство в основном поверхностное. За исключением прямых и сетчатых канальцев яичка, эпителий яичка состоит из одного типа

соматических клеток (клетки Сертоли), поддерживающих популяцию быстро дифференцирующихся и пролиферирующих сперматогенных клеток, в то время как эпителий придатка яичка состоит из ряда относительно стабильных типов эпителиальных клеток, включая основные клетки, прозрачные клетки, базальные клетки и ореольные клетки, а также более локализованные типы клеток (апикальные клетки и узкие клетки). В придатке яичка сперматозоиды ограничены просветом канальца и в меньшей степени зависят от эпителия в плане своего выживания, по сравнению со сперматогенными клетками в яичке. Канальцы в яичке окружены специализированными перитубулярными миоидными клетками, которые демонстрируют тесное динамическое взаимодействие с клетками Сертоли (Skinner et al., 1985). В придатке яичка окружающие клетки являются типичными гладкомышечными клетками. Интерстициальная ткань обоих органов состоит из рыхлой соединительной ткани, но интерстиций яичек также содержит высокоспециализированные андроген-продуцирующие клетки Лейдига и большое количество резидентных макрофагов (Hedger, 2002), тогда как интерстиций придатка яичка выглядит менее заметным, в нем преобладают мезенхимальные фибробластические клетки и относительно меньшее количество макрофагов (Wang и соавт., 2002). Гольштейн, 1983; Нашан и др., 1989; Фликингер и др., 1995).

Существует очень эффективный гематоэнцефалический барьер, состоящий из расположенных в базальной области плотных соединений и сложной структуры мембран и цитоскелета между соседними клетками Сертоли. Функция этого барьера заключается в полном исключении любого клеточного и молекулярного трафика через внеклеточное пространство между клетками Сертоли (Setchell et al., 1969; Dym and Fawcett, 1970). Это абсолютно необходимо для создания высокоспециализированной биохимической среды для мейотических и постмейотических клеток, но этот барьер также означает, что иммунные клетки полностью изолированы от эпителия и просвета

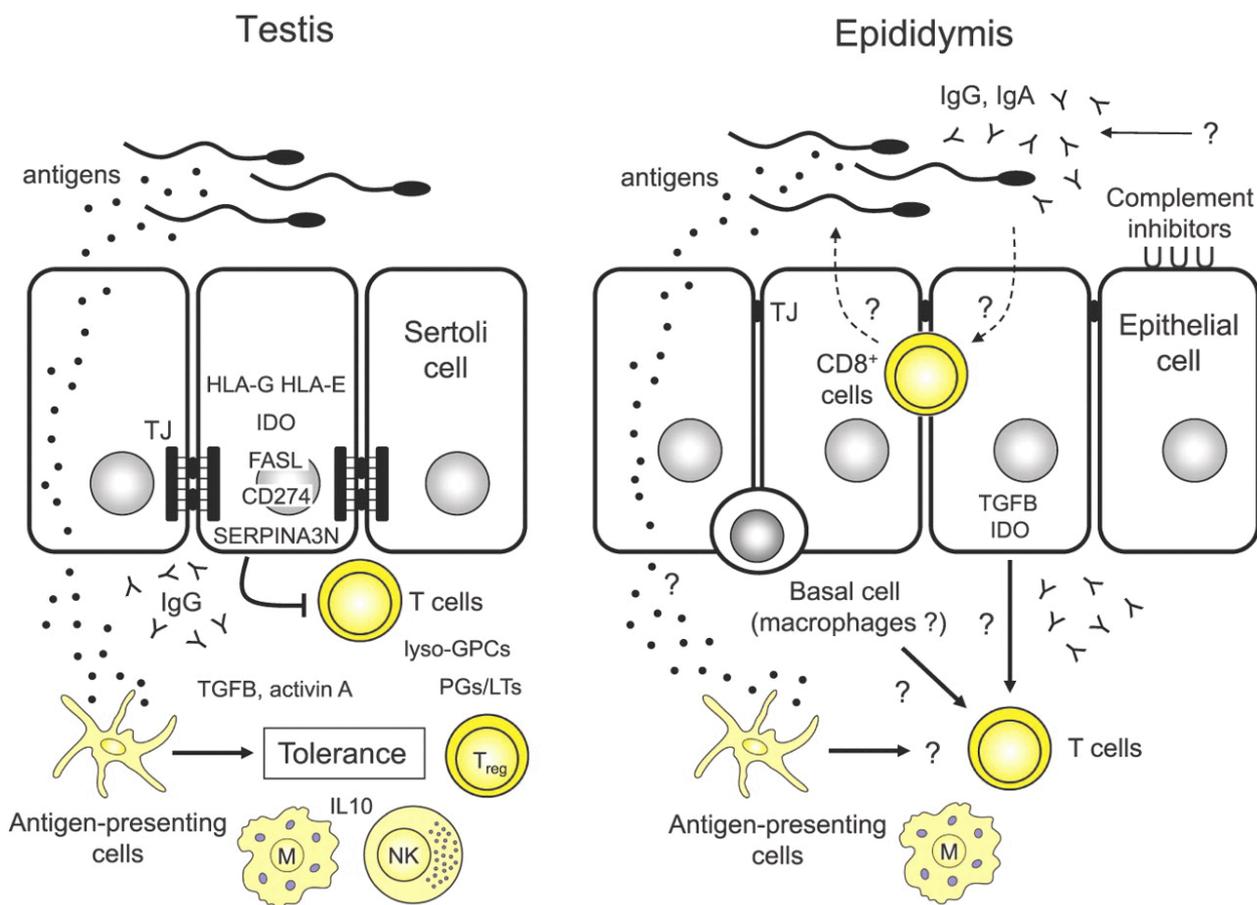
семенных канальцев. Для сравнения, барьерные функции придатка яичка более сопоставимы с функциями, обнаруживаемыми в других эпителиях, с расположенными на верхушке плотными соединениями, которые являются менее эксклюзивными, чем узкоспециализированные плотные соединения семенного эпителия (Friend and Gilula, 1972; Cyr et al, 1995; Хинтон и Палладино, 1995). Следовательно, иммунные клетки распространены среди клеток эпидидимального эпителия (Wang and Holstein, 1983; Ritchie et al., 1984). В этом отношении придаток яичка гораздо больше напоминает другие ткани иммунной системы слизистой оболочки и, соответственно, обладает рядом общих свойств с этими тканями (Beagley et al., 1998).

#### Распределение иммунных клеток в яичке и придатке яичка

В нормальном яичке лейкоциты обнаруживаются почти исключительно в интерстициальной ткани, перитубулярной зоне и капсуле яичка. Эти клетки в основном состоят из резидентных макрофагов, дендритных клеток и циркулирующих лимфоцитов, хотя также присутствует различное количество тучных клеток и эозинофилов, в зависимости от вида (эль-Демири и др., 1987; Ванг и др., 1994; Антон и др., 1998). Внутритестикулярная популяция лимфоцитов смещена в сторону клеток класса I, ограниченных основным комплексом гистосовместимости (МНС) (CD8+), и включает значительное количество цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток) (Ritchie et al., 1984; Wang et al., 1994; Tompkins et al., 1998; Hedger and Meinhardt, 2000), но исследование яичек крыс и мышей также указывает на присутствие значительного количества иммунорегуляторных Т-клеточных субпопуляций в виде NK-Т-клеток и CD4+CD25+ Treg-клеток (Hedger, неопубликованные данные). Кроме того, хорошо известно, что большинство резидентных макрофагов яичек обладают сниженной провоспалительной активностью, проявляют предпочтение продукции иммуносупрессивных цитокинов (т.е. TGF $\beta$  и IL10) при стимуляции и экспрессируют поверхностные маркеры, соответствующие альтернативно активированным

(иммунорегуляторным) макрофагам или фенотипу M2 (Kern and Maddocks, 1995; Hayes и др., 1996; Hedger, 2002; Bryniarski и др., 2004; Maresz и др., 2008). Можно предположить, что эти макрофаги играют важную роль в регуляции антигенспецифических реакций в тестикулярной среде совместно с иммунорегуляторными Т-клеточными субпопуляциями. Дендритные клетки нормального яичка еще предстоит полностью охарактеризовать, но данные, полученные на крысах, свидетельствуют о том, что фенотип и функции этих важнейших антигенпредставляющих клеток согласуются с иммунорегуляторными функциями резидентных макрофагов и Т-клеток яичка (Rival et al, 2006, 2007).

Сравнение предложенных иммунорегуляторных механизмов в яичке и придатке яичка. Соседние эпителиальные клетки Сертоли яичка продуцируют расположенные в базальной области обширные плотные соединения (TJ), которые полностью ограничивают проникновение иммунных клеток, иммуноглобулина и других молекул в эпителий и просвет семенных канальцев. Следовательно, большинство развивающихся сперматогенных клеток и внутрипросветных сперматозоидов полностью изолированы от иммунной системы в семенных канальцах. Области, где это ограничение менее эффективно, особенно прямые канальцы и сетчатка яичка, являются зонами повышенной восприимчивости к воспалительным и аутоиммунным реакциям. Антигены в яичке, включая антигены сперматогенных клеток, улавливаются антигенпредставляющими клетками интерстиция (дендритными клетками и макрофагами) и передаются циркулирующим Т-клеткам в благоприятной среде, в которой участвуют резидентные макрофаги (M), естественные киллеры (NK) и подгруппы NK-Т-клеток, а также иммунорегуляторные клетки. цитокины, такие как TGF $\beta$ , активин А и IL10. Это приводит к выработке иммунорегуляторных Т-клеток, таких как CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg-клетки, тем самым поддерживая постоянную толерантность к антигенам в тестикулярной среде.



Кроме того, клетки Сертоли и, возможно, другие клетки яичек экспрессируют в интерстициальном пространстве ряд иммунорегуляторных молекул, которые ингибируют активность Т-клеток, их выживаемость или и то, и другое вместе: неклассические молекулы класса основных комплексов гистосовместимости (HLA-G и HLA-E), отрицательный костимулирующий лиганд-антиген CD274, индоламин-2,3-диоксигеназа. (IDO), FASL, ингибитор гранзима В серинопептидазы А3N (SERPINA3N), противовоспалительные простагландины (PG) и лейкотриены (LT), а также лизоглицерофосфатидилхолиновые соединения (lyso-GPCs). В придатке яичка межэпителиальные соединения менее специализированы и расположены апикально, так что иммунные клетки (дендритные клетки, макрофаги и CD8+ лимфоциты) и другие иммунные продукты способны проникать в эпителий, где при определенных условиях они могут контактировать с содержимым просвета. Попадание антител (IgA и IgG) в придаток яичка может происходить либо путем трансэпителиального транспорта, либо восходящим путем из

придатковых желез. Антигенпрезентирующие клетки и базальноклеточные макрофаги в эпидидимальном эпителии могут играть определенную роль в регуляции Т-клеточных реакций. Эпителиальные клетки придатка яичка экспрессируют IDO и TGF $\beta$  и могут обладать иммунорегуляторными функциями, аналогичными функциям клеток Сертоли, хотя это остается гипотетическим.

Клеткой яичек, которая, по-видимому, играет центральную роль в поддержании иммунитета яичек, является клетка Сертоли. Исследования показали, что изолированные клетки Сертоли обладают врожденными иммуносупрессивными свойствами и могут быть трансплантированы в различные ткани, преодолевая как аллогенные, так и ксеногенные барьеры (Selawry and Cameron, 1993; Sanberg et al, 1996; Korbitt et al, 1997). Более того, эти клетки способны обеспечивать иммунопротекторную среду для различных аллотрансплантатов и ксенотрансплантатов в исследованиях по совместной трансплантации. Клетка Сертоли экспрессирует несколько молекул, которые обладают способностью индуцировать апоптоз в антигенспецифичных Т-клетках, включая лиганд Fas (FASL, также называемый CD95L; Bellgrau et al, 1995) и отрицательный костимулирующий лиганд- антиген CD274 (также называемый B7-H1; Dal Secco et al, 2008). Недавнее исследование показало, что блокирование активности фермента, метаболизирующего триптофан, индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который ингибирует аутоиммунитет, опосредованный Т-клетками, и стимулирует функции Treg-клеток, отменяет защитную активность свиных клеток Сертоли в модели котрансплантации у мышей (Fallarino et al., 2009). Кроме того, клетки Сертоли продуцируют ингибиторы комплемента, важного индуктора воспалительной реакции (Lee et al, 2007), и секретируют ингибиторы гранзима В, который является частью разрушительного арсенала цитотоксических лимфоцитов (Bladergroen et al, 2001; Сиционе и др., 2006). Клетки Сертоли также продуцируют несколько иммунорегуляторных цитокинов семейства TGF $\beta$ , в частности активин А,

который направляет развитие макрофагов и Т-клеток в направлении реакций 2-го типа (Hedger, 2011a), и TGFB1, который участвует в выживании трансплантата, стимулируемом клетками Сертоли (Suarez-Pinzon et al., 2000).

Другие механизмы иммунорегуляции яичек включают экспрессию неклассических молекул МНС - человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-G и HLA-E, которые ингибируют активность Т- и NK-клеток, в семенном эпителии макаки-резуса и семенниках человека (Fischer et al., 1997; Slukvin et al., 1999; Ryan и др., 2002). Было показано, что эндогенное повышение уровня IL10, которое индуцируется в яичке во время воспаления (O'Bryan et al., 2005; Rival et al., 2007), уменьшает воспаление, аутоиммунитет и повреждение сперматогенов на мышинной модели аутоиммунного орхита (Watanabe et al., 2005). Наконец, постепенно выясняется роль биоактивных липидов в иммунорегуляции яичек. Биосинтез простаноидов происходит в большинстве клеток яичек (Winnall et al., 2007); простагландины серий D, E и I и тромбоксан A, в частности, проявляют противовоспалительные, иммуносупрессивные функции или и то, и другое (Hata and Breyer, 2004). Более того, несколько видов лизоглицерофосфатидилхолина средней длины, которые образуются в процессе биосинтеза простаноидов и присутствуют в интерстициальной жидкости яичек, обладают мощной иммунорегуляторной активностью (Foulds et al., 2008).

По сравнению с яичком, о механизмах иммунорегуляции и индукции толерантности в придатке яичка имеется гораздо меньше данных, и остается гораздо больше вопросов (рисунок). Однако вероятность того, что макрофаги и дендритные клетки, находящиеся либо в эпителии, либо в перитубулярной или интерстициальной ткани, играют решающую роль в поддержании толерантности к антигенам сперматозоидов, аналогичную той, которая, как предполагается, характерна для этих клеток в яичках, является заманчивой. Более того, имеются ограниченные доказательства того, что основные клетки или другие эпителиальные клетки придатка яичка могут обладать

аналогичными иммунорегуляторными функциями, которые выполняет клетка Сертоли. Иммунорегуляторный цитокин TGFβ1 был обнаружен в основных клетках и апикальных клетках головки и придатка яичек мартышки (Bomgardner et al., 1999). Важно отметить, что IDO высоко экспрессируется в основных клетках и апикальных клетках придатка яичка мыши, хотя еще предстоит подтвердить, что этот фермент играет определенную роль в иммунорегуляции придатка яичка (Britan et al., 2006). С другой стороны, такие механизмы иммунорегуляции в придатке яичка могут оказаться ненужными, поскольку периферическая толерантность, создаваемая в среде яичек, может быть достаточной для обеспечения защиты от антигенов сперматозоидов по всему мужскому репродуктивному тракту в нормальных условиях. Однако ингибиторы комплемента могут играть более важную роль в эпителии придатка яичка и сперматозоидах, чем в эпителии семявыводящих путей (Harris et al., 2006; Mizuno et al., 2006; Ito et al., 2007), что может отражать более свободный доступ иммуноглобулинов в просвет придаткового протока (Weininger и др., 1982; Юл и др., 1988; Бигли и др., 1998; Колено и др., 2005).

#### Последствия иммунологических реакций

По-видимому, яичко и придаток яичка существенно различаются по нескольким иммунологическим параметрам. Клинические доказательства того, что близость к яичку может влиять на иммунорегуляцию в придатке яичка, получены в результате исследований образования аутоантител к сперматозоидам у мужчин с обструктивной азооспермией, врожденным отсутствием семявыводящих путей или после вазэктомии (de Kretser et al., 1998). У этих пациентов частота выявления антител к сперматозоидам увеличивалась с увеличением расстояния поражения от яичка: наличие антител к сперматозоидам варьировало от 66% до 100% у пациентов с вазэктомией или обструкцией хвостового придатка яичка, в то время как поражения сетчатого яичка или головки яичка связаны с низким или незначительным содержанием антител к сперматозоидам уровни. Наряду с

наблюдением, что количество или активность внутриэпителиальных макрофагов и дендритных клеток, или и тех, и других, наиболее высоки в более проксимальных областях придатка яичка (Seiler et al, 1999; Da Silva et al., 2011), предполагая, что яичко оказывает влияние на иммунную среду прилегающего придатка яичка, которое ослабевает вдоль придаткового протока.

Аутоиммунный регулятор (AIRE) - это активный фактор транскрипции тимуса, участвующий в контроле экспрессии антигенов для презентации во время установления центральной толерантности в тимусе (Pitkanen and Peterson, 2003). Потеря этого белка ответственна за синдром аутоиммунной полиэндокринопатии 1-го типа, который предрасполагает пациентов к аутоиммунным заболеваниям яичек. У мышей с целенаправленной делецией гена Aire функция яичек казалась нормальной, но фертильность была снижена из-за образования антител к сперматозоидам и из-за того, что интерстициальная ткань придатка яичка часто содержала лейкоцитарные инфильтраты (Hubert et al., 2009; Скотт и О'Брайан, личное сообщение). Кроме того, неонатальная (3-й день) тимэктомия у мышей, которая приводит к потере периферической толерантности, опосредованной Treg-клетками (Thornton and Shevach, 1998), первоначально вызывает эпидидимовазит в постпубертатном периоде, за которым много недель спустя следует увеличение заболеваемости орхитом (Taguchi and Nishizuka, 1981; Tung et al., 1987a). Впоследствии частота развития орхита остается значительно ниже, чем частота развития эпидидимовазита, даже у зрелых взрослых мышей. Оба этих наблюдения указывают на гораздо большую восприимчивость придатка яичка к воспалению и аутоиммунным заболеваниям по сравнению с яичком в моделях с недостаточной толерантностью.

## **Глава 5. Принципы терапии.**

Обычно симптомы уретрита проходят со временем, даже без лечения. Тем не менее, лечение все равно рекомендуется.

Лечение антибиотиками рекомендуется в следующих ситуациях: [33]  
Пациенты с положительным результатом окраски по Граму или посева.

- Сексуальные контакты с этими пациентами.
- Пациенты с клиническим уретритом, у которых результаты окраски по Граму или посева отрицательные, но которые вряд ли вернутся для последующего наблюдения.

В случаях, когда конкретную причину установить невозможно или последующее наблюдение затруднено, рекомендуется применять антибиотики, воздействующие как на гонококковые, так и на негонококковые организмы, независимо от симптомов. [33, 34] Рекомендуемая схема лечения включает цефтриаксон 250 мг внутримышечно в сочетании с азитромицином 1 г перорально однократно или доксициклином 100 мг перорально два раза в день в течение 7 дней.

Ниже приведены текущие рекомендуемые Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) схемы лечения уретрита. [33, 34]

### **Гонококковый уретрит**

Рекомендуемое лечение гонококкового уретрита — однократная доза цефтриаксона 500 мг внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в) для пациентов с массой тела менее 150 кг. [60] Для пациентов с массой тела 150 кг и более рекомендуется 1 г цефтриаксона в/м/в/в. [63] Если инфекция *S. trachomatis* не была окончательно исключена, следует назначить дополнительное лечение доксициклином 100 мг перорально два раза в день в течение 7 дней. Уретрит, вызванный *N. meningitidis*, лечится аналогичным образом. Альтернативные средства включают однократную дозу гентамицина 240 мг в/м в сочетании с азитромицином 2 г перорально или цефиксимом 800 мг перорально. [65]

Азтреонам 2 г и спектиномицин (недоступен в США) демонстрируют эффективность против гонококкового уретрита, но не фарингита; поэтому эти препараты в настоящее время не рекомендуются и не являются предпочтительными. [65, 66, 67] Хинолоны и пероральные цефалоспорины не рекомендуются из-за значительной бактериальной резистентности. Азитромицин в отдельности также больше не рекомендуется из-за относительной легкости индуцирования бактериальной резистентности к этому противомикробному препарату. [33, 34, 68]

### **Негонококковый уретрит**

Негонококковый уретрит обычно требует эмпирической терапии доксициклином 100 мг два раза в день в течение 7 дней, если не указано иное. Модификация лечения может происходить на основе идентификации конкретного возбудителя. Однако эмпирические схемы лечения часто используются, поскольку в 35–50 % случаев негонококкового уретрита конкретный возбудитель не обнаруживается. [33, 34, 69, 70]

***C. trachomatis* и эмпирическая терапия:** Для *C. trachomatis* предпочтительным лечением является доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 7 дней. Альтернативный режим включает азитромицин 500 мг перорально в виде однократной дозы, затем 250 мг перорально ежедневно в течение 4 дней (предпочтительно) или 1 г перорально в виде однократной дозы (обычно для проблем с соблюдением режима лечения).

В то время как доксициклин высокоэффективен против *C. trachomatis* и умеренно эффективен против *M. genitalium*, азитромицин демонстрирует все больше сообщений о неудачах против *Chlamydia* и *Mycoplasma* spp. Однако многодневные схемы лечения азитромицином, по-видимому, обеспечивают лучшую эффективность. [71, 72, 73, 74, 75, 76]

Эритромицин, как правило, не рекомендуется из-за частого приема, что часто приводит к плохому соблюдению режима лечения и относительно высокой частоте побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Хинолоны также не рекомендуются из-за повышения бактериальной резистентности и относительно низкой эффективности, особенно против *M. genitalium*. Для пациентов с сопутствующей гонореей лечение включает одну дозу 500 мг цефтриаксона внутримышечно вместе с одной пероральной дозой 1 г азитромицина. Повторное тестирование для всех пациентов рекомендуется через 3 месяца после лечения.

**Неудача лечения:** Неудача лечения при начальной терапии доксициклином ожидается примерно у 6–12 % пациентов с хламидийным уретритом. [77] Основной причиной персистирующего или рецидивирующего негонококкового уретрита часто является *M. genitalium*. [78] Следовательно, пациенты, испытывающие первоначальную неэффективность лечения доксициклином, ранние повторные инфекции или рецидивирующий негонококковый уретрит, должны лечиться азитромицином или альтернативными методами лечения, руководствуясь результатами тестов на чувствительность. [77] Примечательно, что более высокие дозы азитромицина неэффективны, если стандартная схема лечения оказывается безуспешной.

В случаях, когда чувствительность к антибиотикам для *M. genitalium* недоступна, альтернативный подход включает начало приема доксициклина 100 мг перорально два раза в день в течение 7 дней, а затем моксифлоксацина 400 мг перорально ежедневно в течение дополнительной недели. [79] Если этот режим окажется неэффективным, вероятно инфекция *T. vaginalis*, что требует подтверждения с помощью ПЦР. В регионах с высокой заболеваемостью *T. vaginalis* поставщики медицинских услуг могут рассмотреть возможность назначения однократной пероральной дозы метронидазола 2 г. [23]

**Беременные женщины:** Рекомендуемая терапия для беременных женщин та же, что и для небеременных женщин. Азитромицин 1 г перорально рекомендуется для лечения *C. trachomatis* и в качестве эмпирической терапии, когда возбудитель не может быть идентифицирован.

Если беременные женщины не могут переносить рекомендуемое лечение, им следует назначить одну из следующих схем:

- Амоксициллин: 500 мг перорально 3 раза в день в течение 7 дней
- Эритромицин основание: 500 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней
- Эритромицин основание: 250 мг перорально 4 раза в день в течение 14 дней
- Эритромицина этилсукцинат: 800 мг перорально 4 раза в день в течение 7 дней
- Эритромицина этилсукцинат: 400 мг перорально 4 раза в день в течение 14 дней

Фторхинолоны, эритромицин и доксициклин противопоказаны для медикаментозного лечения беременных и кормящих женщин.

***C. glucuronolyticum*** : этот организм обычно проявляет значительную устойчивость ко многим обычно используемым антибиотикам. [34] Поэтому специфическая терапия во многом зависит от результатов посева и чувствительности.

***H. influenzae*** : Уретрит, вызванный *H. influenzae*, может представлять трудности в лечении из-за растущей резистентности бактерий, особенно к азитромицину и продукции бета-лактамаз. [58, 59, 60] Поэтому терапия должна основываться на конкретных результатах культуры и чувствительности, а также на региональных моделях резистентности.

***M. genitalium*** : При инфекциях, вызванных *M. genitalium* , рекомендуемым антибиотиком является однократная пероральная доза азитромицина 1 г. В случаях, когда присутствует резистентность к азитромицину, рекомендуемым альтернативным лечением является моксифлоксацин 400 мг перорально ежедневно в течение 1 недели. [2, 3, 35, 55]

Если, несмотря на вышеупомянутый протокол, инфекция сохраняется, врачи могут рассмотреть назначение доксициклина или миноциклина по 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней. В качестве альтернативы может быть назначен пристинамицин по 1 г перорально 4 раза в день в течение 10 дней (недоступен в США). Осложненные инфекции *M. genitalium* могут потребовать лечения моксифлоксацином по 400 мг перорально ежедневно в течение 2 недель.

Уровень резистентности к фторхинолонам растет и в настоящее время оценивается примерно в 10%. Хотя тинидазол демонстрирует многообещающую антимикробную активность против *M. genitalium* , его клиническое применение не имеет достаточных подтверждающих данных исследований. Несколько других антибиотиков демонстрируют сильную эффективность *in vitro* против этого организма; однако их клиническая эффективность еще не была изучена клинически. [55]

***T vaginalis***: У женщин лечение инфекции *T vaginalis* включает 7-дневный курс метронидазола по 500 мг перорально два раза в день, включая беременных пациенток, что демонстрирует большую эффективность по сравнению с однократной дозой 2 г метронидазола или тинидазола. Мужчинам рекомендуется однократная доза 2 г метронидазола, а тинидазол является альтернативным вариантом.

Половые партнеры пациентов, страдающих этим заболеванием, также должны пройти лечение. Беременность может снизить переносимость лекарств, особенно из-за сильной тошноты или рвоты, что требует потенциальной

корректировки продолжительности лечения. Это соображение также актуально для пациентов с неопределенным уретритом, особенно в регионах с высокой распространенностью *трихомонадных* инфекций.

Для менее распространенных причин уретрита лечение варьируется в зависимости от основной этиологии. Например, если уретрит вызван раздражителями от одежды, лечение будет включать смену мыла и ношение менее обтягивающей одежды для уменьшения трения. В случае уретрита, вызванного аденовирусом, рекомендуется поддерживающая терапия, включая гидратацию, НПВП и постельный режим, поскольку болезнь обычно проходит самостоятельно.

### **Дифференциальная диагностика**

Инфекции мочеполовой системы и инфекции, передающиеся половым путем, могут поражать одну или несколько частей мочеполового тракта одновременно или независимо, включая уретру. [4] Инфекции мочевыводящих путей, реактивный артрит и интерстициальный цистит также могут вызывать симптомы, похожие на уретрит. Некоторые случаи дизурии могут быть идиопатическими, то есть основная причина не может быть определена. У мужчин другие потенциальные причины подобных симптомов включают простатит, эпидидимит, цистит, проктит, орхит, эпидидимит, мягкий шанкр, вирус папилломы человека, травму уретры, стриктуры уретры и химическое раздражение.

У пациентов женского пола дифференциальная диагностика включает цервицит, цистит, воспалительные заболевания органов малого таза, проктит, синдром уретральной боли и вагинит.

### **Прогноз**

Пациенты, как правило, имеют отличный прогноз с высоким уровнем излечения при правильной диагностике и лечении. В частности, крайне важно при необходимости назначать лечение сексуальным партнерам, особенно в

отношении определенных инфекционных организмов. К сожалению, сексуально активные люди часто повторно заражаются своими нелечеными партнерами.

В случаях персистирующего уретрита после лечения наиболее вероятных организмов важно исследовать сопутствующие инфекции и другие менее распространенные возбудители. Быстрая идентификация и лечение важны, так как некоторые из этих возбудителей несут риск возникновения разрушительных осложнений.

Негонококковый уретрит по сути является самокупирующимся заболеванием, которое в большинстве случаев проходит без осложнений.

### **Осложнения**

Осложнения от наиболее распространенных причин уретрита, включая вызванные *N gonorrhoeae*, были связаны с мужским бесплодием, необъяснимым отеком полового члена, периуретральными абсцессами, поствоспалительными стриктурами уретры и лимфангитом полового члена. Другие редкие осложнения включают эпидидимит, проктит и реактивный артрит.

Осложнения негонококкового уретрита чаще наблюдаются у женщин, с частотой до 40%, по сравнению с мужчинами. К этим осложнениям часто относятся воспалительные заболевания органов малого таза.

Инфекции уретры, вызванные *C. trachomatis*, могут приводить к различным осложнениям, включая воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, внематочную беременность, синдром Фитца-Хью-Кертиса, проктит, венерическую лимфогранулему, свищи, стриктуры и реактивный артрит. [23]

Осложнения уретрита во время беременности могут включать внематочную беременность, бесплодие и воспалительные заболевания органов малого таза.

- У новорожденных, рожденных от матерей с *C. trachomatis*, могут развиваться проблемы со зрением, такие как конъюнктивит, ирит, неонатальная бронхолегочная дисплазия и пневмония.
- Регулярное использование антибактериальной глазной мази для всех новорожденных существенно снизило инфекционные осложнения со стороны глаз.
- Хламидийный уретрит может также привести к лимфогранулёме венерической с лимфангитом, язвами половых органов, лимфатической обструкцией и образованием свищей. Для получения дополнительной информации см. сопутствующий ресурс StatPearls «Лимфогранулёма венерическая».

Полная триада реактивного артрита, ранее известная как синдром Рейтера, включает артрит, конъюнктивит и уретрит, обычно возникающие после инфекции *C. trachomatis*. [61] Этот редкий синдром обусловлен измененной иммунной системой и может также вызывать острый эпидидимит, орхит и простатит. [25, 61]

### **Осведомление пациентов**

Если диагностирована ИППП, важно обучить пациента безопасным сексуальным практикам. Это включает обсуждение важности информирования партнера(ов) и поощрение их к обращению за медицинской помощью. Кроме того, важно подчеркнуть возможность рецидива, даже если у их партнера(ов) нет симптомов, поскольку у них все еще могут быть бессимптомные инфекции.

Все недавние половые контакты (в течение 60 дней) пациентов с диагностированным уретритом, вызванным *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* или *T. vaginalis*, должны быть проверены на наличие этих организмов и, как правило,

пролечены от возможной инфекции, если только результаты специального теста не отрицательные. Кроме того, многие эксперты рекомендуют также проводить тестирование на *M genitalium*. Пациентов следует проинформировать о необходимости воздерживаться от половых контактов до тех пор, пока и пациент, и партнер(ы) не будут успешно вылечены и симптомы не исчезнут.

Известные факторы риска уретрита включают следующее:

- Работники коммерческого секса
- Наличие нескольких сексуальных партнеров с повышенным числом сексуальных контактов
- Бездомные (лучше всего лечиться однократной дозой, если это возможно)
- Потребители нелегальных наркотиков
- Половые контакты с лицами, имеющими инфекции или перенесшими ИППП
- Половой акт без надлежащей защиты (презервативов)
- Мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами, имеют самый высокий риск
- Начало сексуальной активности в молодом возрасте

### **Сопутствующие заболевания**

- Наиболее распространенными микроорганизмами, вызывающими уретрит, являются *N gonorrhoeae*, *C trachomatis* и *M genitalium*.
- *M. genitalium* и *T. vaginalis* — это микроорганизмы, которые с наибольшей вероятностью являются причиной резистентных или рецидивирующих эпизодов уретрита.

- Наиболее частыми проявлениями являются дизурия и выделения из уретры.
- *N gonorrhoeae*, *C trachomatis* и *M genitalium* могут влиять на параметры спермы и вызывать мужское бесплодие. [10]
- Диагноз ставится на основании микроскопического исследования выделений или мазка из 2 или более образцов мочи или первой порции мочи с содержанием 10 или более лейкоцитов.
- У 35% пациентов с негонококковым уретритом не удастся обнаружить специфическую этиологическую причину. [39]
- Если гонорею исключить нельзя, начальная терапия должна включать цефтриаксон (250 мг внутримышечно или внутривенно) и доксициклин (100 мг два раза в день в течение 7 дней) для охвата как гонококковых, так и негонококковых организмов.
- Пациенты с подозрением на ИППП также должны пройти тестирование на сифилис и ВИЧ.
- Тестирование ПЦР можно провести на *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* и *T. vaginalis*, а также на *M. genitalium*, если они доступны.
- Пациентам следует рекомендовать воздержаться от секса в течение 1 недели и обеспечить лечение своих партнеров.

### **Улучшение результатов работы здравоохранения**

Диагностика уретрита может быть сложной, если пациенты не решаются обсуждать свои сексуальные практики. Установление прочных отношений между врачом и пациентом имеет решающее значение для создания среды, в которой пациенты чувствуют себя комфортно, раскрывая важную информацию. Врачи должны сотрудничать с другим медицинским персоналом, чтобы создать поддерживающую, комфортную и непредвзятую атмосферу. Клиницисты также должны тесно сотрудничать с фармацевтами,

чтобы обеспечить оптимальный выбор антибиотиков для лечения. Фармацевты проверяют надлежащее покрытие, дозировку и продолжительность. Кроме того, врачи не должны стесняться обращаться за помощью к специалистам по инфекционным заболеваниям при необходимости.

Медсестры играют решающую роль в отслеживании прогресса пациента, консультировании по соблюдению режима приема лекарств, решении вопросов пациентов и сообщении любых проблем или результатов клинической группе. Социальные работники могут помогать пациентам, которые не застрахованы или нуждаются в дополнительных общественных ресурсах. Поддержание доверия и конфиденциальности пациентов имеет первостепенное значение для всех членов медицинской группы. Обеспечение безопасности пациентов и общества включает назначение наиболее эффективных антибиотиков и содействие соблюдению режима приема лекарств. Кроме того, о некоторых ИППП необходимо сообщать в органы общественного здравоохранения в соответствии с требованиями закона и нормативных актов. Приняв межпрофессиональный командный подход к тестированию и лечению пациентов, поставщики медицинских услуг могут оптимизировать результаты лечения пациентов, повысить соблюдение режима приема лекарств и эффективно искоренить заболевание.

## **Циститы**

Симптомы должны длиться не менее 6 недель с отрицательными посевами мочи и отсутствием приемлемого объяснения или альтернативного диагноза. [1] Типичные симптомы включают частое мочеиспускание, никтурию и боль в надлобковой области, которые сохраняются даже после мочеиспускания. Могут быть позывы, никтурия или дизурия, но обычно недержание мочи. [1] Боль при ИЦ/БМП обычно надлобковая, но может быть и в промежности. Дискомфорт обычно уменьшается, но не полностью

исчезает при мочеиспускании. Недержание мочи не является типичным симптомом ИЦ/БМП.

Базовая запись симптомов пациента полезна для сравнения эффективности лечения. Это может быть рекомендуемый индекс шкалы боли, визуальная диаграмма или 24-часовой дневник мочеиспускания, записанный пациентом. [1]

Боль можно оценить и записать с помощью индекса симптомов ИК (ИКСИ), визуальной аналоговой диаграммы или индекса боли в мочеполовой системе (ГУПИ). [52, 53]

Объемы выделенной мочи и 24-часовой дневник мочеиспусканий документируют степень и тяжесть симптомов частого мочеиспускания у пациента. [54, 55, 56]

Симптомы обычно имеют периодические вспышки или обострения и ремиссии. Поскольку полная ремиссия встречается редко, при длительном течении расстройства пациенты часто становятся тревожными, подавленными и/или испытывают трудности со сном. [57]

ИЦ/БМП следует рассматривать у всех пациентов с изначально диагностированным гиперактивным мочевым пузырем, у которых не наблюдается улучшения при стандартной терапии. [1]

Необычно большие объемы мочеиспускания или редкое мочеиспускание могут указывать на альтернативный диагноз.

Симптомы, связанные с мочеиспусканием и связанные с ним симптомы, которые следует регистрировать и документировать, включают следующее: [1]

- Количество мочеиспусканий в день
- Объем мочи за один эпизод мочеиспускания

- Эпизоды недержания мочи
- Эпизоды срочности
- Гематурия
- Подробности и характеристики боли:
  - Характер
  - Продолжительность
  - Диспареуния (присутствует или нет) у женщин
  - Дизурия (присутствует или нет)
  - Эякуляторная дисфункция или боль (присутствующая или нет) у мужчин
  - Расположение
  - Боль, облегчающаяся при мочеиспускании (присутствует или нет)
  - Давление или позыв к мочеиспусканию
  - Связь боли с менструацией, едой или любой другой деятельностью
  - Тяжесть (а также сопутствующая дизурия) должна регистрироваться в течение как минимум 24 часов.
  - Время
  - Необъяснимые лихорадки
  - Боль в области вульвы

Все пациенты с подозрением на ИЦ/БПС должны пройти неврологическое обследование, включая тонус, рефлексы, силу, чувствительность и тестирование черепных нервов. Необходимо провести определение объема остаточной мочи после мочеиспускания. [1, 54]

Подробный гинекологический анамнез и тазовое обследование должны быть проведены у всех пациенток с подозрением на ИЦ/СБМП. [1] Особое внимание следует уделять болезненности шейки матки, опухолям, пролапсу и аномалиям, обнаруженным при пальпации придатков.

Соответствующую оценку гематурии следует проводить у пациентов с необъяснимой или ранее не оценивавшейся кровью в моче, а также у пациентов с симптомами ИЦ/СБМП, которые также имеют значительный ( $\geq 10$  пачко-лет) анамнез курения. [1, 58]

Для исключения других причин необходимы подробный анамнез и тщательное обследование, поскольку существует значительное совпадение между ИЦ/БМП и другими состояниями. [1, 8]

### **Интерстициальный цистит/синдром боли в мочевом пузыре и хронический простатит/синдром хронической тазовой боли**

Многие эксперты полагают, что хронический простатит у мужчин часто может быть ошибочно диагностирован как ИЦ, который может быть более распространенным заболеванием даже у мужчин. [3, 4, 5, 6, 7] Основными отличиями являются отсутствие мочевого антипролиферативного фактора и гистологическая патология мочевого пузыря при хроническом простатите. [59] Эти два состояния имеют много общего, поскольку оба демонстрируют следующее: [3, 4, 6, 7, 61, 62]

- Связано с психосоциальной депрессией
- Характеризуется хронической тазовой болью и симптомами мочеиспускания, обычно императивными позывами и частым мочеиспусканием, но не недержанием мочи
- Диагностика в основном методом исключения
- Изменения в рационе питания часто оказывают значительное влияние на течение расстройства.

- Отрицательные посевы мочи
- Пероральные препараты могут обеспечить симптоматическое облегчение
- Дисфункция тазового дна
- Физиотерапия приносит облегчение большинству пациентов
- Чувствительность к внутрипузырьковому введению калия
- Симптомы усугубляются теми же продуктами и пищевыми раздражителями
- Симптомы могут длиться годами

Мужчины с ИЦ/СБМП или хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, как правило, имеют более высокую частоту эректильной и эякуляторной дисфункции, чем здоровые мужчины, и с большей вероятностью страдают от депрессии, боли и стресса. [62] Более 70% мужчин с ИЦ/СБМП сообщают о сексуальной дисфункции. [63]

Пациенты с ИЦ/БПС, не ответившие на стандартную терапию, могут иметь хронический простатит/синдром хронической тазовой боли, и следует рассмотреть возможность изменения терапии. Аналогично, пациенты с хроническим простатитом, не ответившие на консервативное лечение, должны быть обследованы на предмет возможного ИЦ/БПС.

**Невралгия полового члена** может имитировать ИЦ/БПС во многих отношениях. К распространенным симптомам относятся хроническая тазовая боль, сексуальная дисфункция, дискомфорт при сексуальной активности и дисфункция мочеиспускания. Пациенты с невралгией полового члена часто имеют очень напряженную, дисфункциональную мускулатуру тазового дна, но то же самое может быть и у пациентов с ИЦ/БПС. [64]

Пациенты с невралгией полового члена склонны описывать боль как более интенсивную и имеющую ощущение «жжения» или «электрического удара». Боль связана с сидением, наклонами или приседаниями и, как правило, не связана с наполнением мочевого пузыря или диетой. У них также, как правило, не наблюдается степени частоты мочеиспускания и неотложности, связанной с ИЦ/БМП. Если есть сомнения, блокады полового нерва могут быть как диагностическими, так и потенциально терапевтическими, особенно у пациентов, не реагирующих на стандартную терапию ИЦ/БМП, когда возможна невралгия полового члена. [64]

## **Эпидидимит**

### **Патофизиология**

Эпидидимит чаще всего возникает в результате бактериальной инфекции. В случае заболеваний, передающихся половым путем, бактерии попадают во время полового акта и мигрируют через мочеполовые пути в придаток яичка. В случаях инфекции, вызванной инфекцией мочевыводящих путей, ретроградный ток мочи или застой мочи по мочеполовым путям приводит к инфицированию придатка яичка. Когда эпидидимит вызван повторяющимися движениями, подвижность мошонки и ее содержимого может привести к воспалению яичек или придатка яичка. Некоторые вирусы, а именно вирус эпидемического паротита, имеют предрасположенность к инфицированию яичка.

### **История**

Пациент, скорее всего, будет жаловаться на боль и отек мошонки, которые чаще всего начинаются постепенно, а не остро. Это может начаться с боли в боку, которая мигрирует в мошонку. Пациент может также жаловаться на мочеиспускательные симптомы, такие как дизурия, частое мочеиспускание, императивные позывы или недержание мочи. Пациент может также жаловаться на выделения из уретры. Тщательный анамнез должен включать

возможность травматического повреждения или травмы от повторяющихся действий, таких как спорт, сексуальный анамнез, включая историю предыдущих контактов с заболеваниями, передающимися половым путем, и прошлый медицинский анамнез, включая проблемы, связанные с мочеполовыми путями, такие как предыдущие инфекции мочевыводящих путей, простатит или хирургические процедуры.

Физический осмотр, скорее всего, выявит отек мошонки, а пальпация мошонки, скорее всего, выявит болезненность мошонки, обычно одностороннюю, но в некоторых случаях двустороннюю. Болезненность при пальпации придатка яичка вдоль задней и верхней поверхности яичка является отличительным признаком эпидидимита. Болезненность при пальпации самого яичка может указывать на возможность эпидидимоорхита или орхита. Кожа, покрывающая мошонку, может казаться теплой, эритематозной, воспаленной и уплотненной в результате инфекции. Также может присутствовать болезненная паховая аденопатия. Физический осмотр полового члена может показать выделения из уретры. Пальцевое ректальное исследование может показать болезненность при пальпации предстательной железы. Эти результаты, хотя и не обязательно указывают на сам эпидидимит, могут присутствовать при инфекциях мужских мочеполовых путей.

### **Диагностика**

Оценка пациента мужского пола с болью в мошонке должна начинаться с анализа мочи. Хотя это неспецифично, наличие эритроцитов и лейкоцитов в моче может указывать на острое инфекционное или воспалительное состояние. Мочу следует культивировать для определения возбудителя в случаях, связанных с инфекцией мочевыводящих путей. Уретральный мазок показан в случаях, когда венерическое заболевание считается вероятным, учитывая сексуальный анамнез пациента. Рентгенологическое обследование включает ультрасонографию с вниманием не только к анатомической структуре, но и к оценке сосудистого потока в яичке. Ультрасонография может

показать воспаление придатка яичка и яичка в случаях эпидидимита и эпидидимоорхита. Компьютерная томография также может быть полезна в случаях, когда у пациента есть боль в боку и мочевые симптомы, связанные с острой проблемой мочеполовой системы, такой как уретеролитиаз. [\[6\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#)

Крайне важно исключить возможность перекрута яичка как причины боли в мошонке. В то время как эпидидимит имеет тенденцию возникать довольно постепенно, боль, связанная с перекрутом яичка, часто возникает очень резко. Однако одного анамнеза может быть недостаточно, чтобы исключить возможность перекрута яичка в результате острой боли в мошонке без помощи неотложной урологической консультации и УЗИ. [9]

Обследование должно включать лабораторные исследования и процедуры для выявления других расстройств, которые могут вызывать симптомы, похожие на ИЦ/СБМП. Обычно это включает стандартные анализы крови (ОАК, СМР, глюкоза, HbA1c), анализы мочи (микроскопические) и посевы мочи, а также соответствующий скрининг сексуального здоровья, включая тестирование на инфекции, передающиеся половым путем, по мере необходимости.

Предполагается, что посев мочи у пациентов с отрицательным результатом анализа мочи позволяет выявить низкие или пограничные уровни бактерий, которые могут быть клинически значимыми, но не поддаются обнаружению при стандартных обследованиях. [1]

Ни цистоскопия, ни уродинамика не требуются для диагностики ИЦ/БМП согласно рекомендациям AUA. Ни то, ни другое не является диагностическим, но они могут быть уместны, если диагноз вызывает сомнения. [1]

Пациенты с ИЦ/БПС с язвами Гуннера, как правило, старше, имеют более высокие показатели симптомов, повышенную частоту мочеиспускания, больше эпизодов ноктурии, меньшие объемы мочеиспускания и сниженную емкость мочевого пузыря с гидрорастяжением, чем пациенты с ИЦ/БПС без

язв Ханнера. [65] У них также чаще встречается сопутствующее аутоиммунное заболевание.

Ряд мочевых воспалительных биомаркеров увеличиваются при ИЦ/СБМП, такие как TNF- $\alpha$ , PGE2, IL-2, IL-6, IL-8, IP10, TAC и 8-OHdG, хотя диагностическая и клиническая полезность этого открытия все еще должна быть определена. [35,66] Недавнее исследование мочевых биомаркеров у 191 пациента показало, что TNF- $\alpha$ , IP-10, TAC, 8-OHdG и IL-2 могут быть полезны для дифференциации интерстициального цистита от других мочевых расстройств. [66] Хотя это и многообещающе, окончательный, клинически полезный мочевой цитокин или комбинация биомаркеров все еще не определены. [20, 66]

**Цистоскопия** уместна, если есть подозрение на рак мочевого пузыря, внутрипузырные инородные тела, обструкцию выходного отверстия, стриктуры или камни мочевого пузыря. Гломеруляции обнаруживаются часто, но считаются неспецифическими. Нет никаких специфических цистоскопических признаков, диагностирующих ИЦ/БМП, кроме язвы Ханнера, которая чаще встречается у пациентов старше 50 лет, у которых цистоскопия, таким образом, может быть оправдана. [67] Пациенты, у которых традиционная терапия не дала результата, также могут быть кандидатами на цистоскопию, особенно если они ранее не проходили эту процедуру, но обследование, как правило, не рекомендуется молодым пациентам, у которых язвы Ханнера встречаются гораздо реже, и оно, вероятно, вызовет больше осложнений и побочных эффектов. [1]

Язва Ханнера является характерной и диагностической для классического ИЦ. Она описывается как центральный рубец в области эритематозной слизистой оболочки. [68] Можно увидеть небольшие кровеносные сосуды, расходящиеся к этому рубцу, который часто будет иметь небольшой прилипший сгусток крови. После гидрорастяжения окружающая слизистая оболочка разрывается,

что приводит к кровотечению, обычно связанному с этим патологическим поражением. [68] Поскольку многие урологи редко видят язву Ханнера, может быть полезным просмотр опубликованного атласа этих клинически важных диагностических поражений. [69]

Пациенты с язвами Ханнера обычно хорошо реагируют на лечение. Стандартная терапия язв Ханнера включает немедленную фульгурацию поражения и/или инъекцию триамцинолона. [70] Облегчение симптомов после лечения язв Ханнера, как сообщается, достигает 97%. [71] Если это не помогает, рекомендуется пероральный циклоспорин А. [72] Поскольку вероятность выявления язв Ханнера заметно снижается у пациентов моложе 50 лет, рутинные цистоскопические исследования не рекомендуются и не предлагаются для пациентов с симптомами ИЦ/СБМП в этой возрастной группе. [1]

Согласно рекомендациям AUA, биопсия мочевого пузыря не является обязательной или рекомендуемой процедурой, если только не подозревается злокачественность. [1] Это основано на относительной редкости рака мочевого пузыря у пациентов с диагнозом ИЦ/БМП (1:600). [73]

Однако рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU), Международного общества по изучению BPS (ESSIC), Международного общества по недержанию мочи (ICS) и Канадской урологической ассоциации (CUA) рекомендуют гидрорастяжение с цистоскопической случайной биопсией из-за существенного совпадения внешнего вида и симптомов между ИЦ/БПС и раком мочевого пузыря. [74] В недавнем исследовании 55 пациентов с ИЦ/БПС у 3 (5,5%) был обнаружен рак мочевого пузыря при проведении случайной биопсии. [74] Неизвестно, будет ли достаточно цитологии мочи, FISH-тестирования или промывания мочевого пузыря для выявления этих видов рака без необходимости проведения более инвазивной биопсии.

Цистоскопия в первую очередь позволяет исключить злокачественные новообразования, стриктуры, язвы Гуннера и обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря.

- Внешний вид поражений мочевого пузыря может быть очень похож на злокачественные новообразования, особенно на карциному *in situ*.
- На стенках мочевого пузыря могут наблюдаться рубцы или петехиальные кровоизлияния, известные как гломеруляции, которые считаются неспецифическими.
- При визуализации растянутого мочевого пузыря могут быть обнаружены язвы Гуннера, часто описываемые как бледные центральные рубцы со сгустком фибрина или без него, окруженные эритематозной слизистой оболочкой с мелкими сосудами, расходящимися к центру . Аномальная слизистая мочевого пузыря, демонстрирующая язву Гуннера).
- Язвы Гуннера чаще всего располагаются на задней слизистой оболочке мочевого пузыря .
- Язвы Ханнера считаются диагностическим признаком ИЦ, но они встречаются редко и могут присутствовать только в 5–10 % случаев. [75]
- У пациентов с язвами Ханнера, как правило, наблюдается наиболее сильное воспаление, и им требуется более агрессивный терапевтический подход. [13]
- Реактивные кровотечения также являются признаком ИЦ. Это когда слизистая оболочка выглядит нормальной при растяжении при первичном осмотре с помощью цистоскопии, но при сдувании и повторном осмотре отмечаются точки капиллярного кровотечения на фоне нормальной слизистой оболочки. [76]

- Во время цистоскопии могут также проводиться дополнительные исследования или процедуры, такие как гидродистенция, инстилляция лидокаина или внутривезикулярного коктейля, фульгурация и/или инъекции триамцинолона при язвах Гуннера или случайная биопсия мочевого пузыря.

**Уродинамические исследования** могут быть полезны, когда пациенты не поддаются стандартному медицинскому лечению или есть признаки обструкции выходного отверстия мочевого пузыря, гипотонии детрузора, нейрогенного мочевого пузыря или других состояний, которые могли бы объяснить симптомы пациента. Нет никаких конкретных уродинамических данных, которые являются диагностическими для ИЦ/БМП. Однако часто обнаруживается небольшая максимальная емкость мочевого пузыря (<300 мл). Уродинамические исследования не рекомендуются в обычных случаях. [1]

Основой лечения является этиотропная антибактериальная терапия. Препараты подбираются с учётом чувствительности возбудителя:

При неосложнённых ИМВП: фосфомицин, нитрофурантоин, фторхинолоны, цефалоспорины

При осложнённых: парентеральные формы цефалоспоринов III–IV поколений, карбапенемы, аминогликозиды (в комбинации)

Также применяются:

Спазмолитики, анальгетики

Урологические фитопрепараты

Коррекция нарушений уродинамики

Хирургическое лечение — при наличии анатомических аномалий или абсцессов

## Глава 6. Профилактика инфекций мочевыводящих путей

Меры профилактики включают:

Соблюдение правил личной гигиены

Избежание переохлаждения

Контроль уровня сахара при СД

Своевременное лечение гинекологических и урологических заболеваний

Профилактический приём антимикробных препаратов при рецидивирующих формах (по назначению врача)

ЛЕЧЕНИЕ негонококкового уретрита путем двойного слепого сравнения двух доз и двух кратностей терапии миноциклином, которые включали посев на *S. trachomatis* и *U.* было установлено, что критическим фактором, определяющим реакцию на лечение, является этиология инфекции, а не количество вводимого препарата или продолжительность терапии".

Циститы лечение

Перед началом лечения рекомендации Американской урологической ассоциации (AUA) рекомендуют информировать пациента о сложной природе заболевания и необходимости мультимодальной терапии, поскольку информирование пациента о ИЦ/БМП является важнейшей частью плана лечения. [1] Предлагается индивидуальный подход, включая совместное принятие решений для каждого пациента.

Для большинства пациентов не существует единого метода лечения, который бы вылечил это состояние или навсегда облегчил симптомы. Пациенты также должны знать, что для оптимального контроля симптомов могут потребоваться несколько вариантов лечения в сочетании, и что это состояние является хроническим, часто с периодическими обострениями и ремиссиями. [1]

Поскольку основная патофизиология до сих пор во многом неизвестна, лечение основано на купировании симптомов.

Лечение следует периодически оценивать, а неэффективные методы лечения следует отбрасывать. Если простые методы лечения боли недостаточны, следует использовать дополнительную терапию, а также рекомендуется рассмотреть возможность консультации по лечению боли в качестве междисциплинарного подхода. Неудача нескольких методов терапии предполагает возможную постановку неверного диагноза.

### **Консервативные меры**

Первоначальное лечение ИЦ/БПС должно основываться на диетических и образе жизни изменениях. Определение конкретных диетических корректировок основано на известных распространенных раздражителях. Элиминационные диеты используются для выявления дополнительных усугубляющих диетических факторов. Окончательная рекомендуемая диета должна быть индивидуальной, с дневником для записи того, какие продукты, напитки, добавки или вещества вызывают обострение симптомов.

Как правило, известно, что ряд распространенных продуктов раздражают чувствительный мочевой пузырь, вызывают боль и усугубляют симптомы мочеиспускания. Полный список можно найти на веб-сайте Ассоциации интерстициального цистита по адресу [www.ichelp.org](http://www.ichelp.org). Преобладающая теория заключается в том, что многие продукты содержат вещества или химикаты, которые по своей природе раздражают мочевой пузырь, такие как высокое содержание кислоты, калия или капсаицина. Индийская, мексиканская и тайская еда не рекомендуется. Конкретные продукты, которые, как известно, вызывают раздражение мочевого пузыря, включают следующее: [1]

- Алкоголь
- Бензиловый спирт

- Кофеин
- Газированные напитки
- Кофе
- Чили
- Шоколад
- лимонная кислота
- Цитрусовые
- Клюквенный сок
- Хрен
- Острый перец
- «Острые» соусы, такие как Табаско
- Кетчуп
- Соленья
- Пицца
- MSG
- Квашеная капуста
- Специи
- Подсластители (особенно искусственные подсластители, такие как сахарин)
- Чай
- Томатный сок
- томатный соус
- Помидоры

- Уксус
- соус Вустер

Миофасциальный релиз, физиотерапия с упражнениями на расслабление и мануальная терапия триггерных точек тазового дна, проводимая опытным специалистом, показали значительное облегчение симптомов у 70% пациентов. [77] Стандартные методы укрепления тазового дна, такие как упражнения Кегеля, могут привести к ухудшению симптомов ИЦ/СБМП и не рекомендуются. [1, 78]

Конкретные модели поведения и действия, которые могут помочь смягчить симптомы, включают следующее: [1]

- Избегание известных пищевых раздражителей (см. список выше)
- Тренировка мочевого пузыря с подавлением позывов
- Когнитивно-поведенческая терапия
- Диетические средства при дискомфорте в мочевом пузыре (глицерофосфаты кальция, нутрицевтики, феназопиридин)
- Увеличение потребления жидкости для минимизации концентрации мочи
- Мануальная физиотерапия при болезненности тазового дна для снятия болезненных мышечных точек, удлинения контрактуры и/или рубцов
- Медитация и методы визуализации для управления болью
- Нейромодуляция (может помочь при частом/императивном мочеиспускании, но относительно неэффективна для контроля боли)
- Тренировка расслабления мышц тазового дна
- Методы управления и снижения стресса
- Группы поддержки

- Чрескожная электрическая стимуляция нервов (ЧЭНС)
- Использование элиминационных диет для определения дополнительных конкретных продуктов, которых следует избегать
- Применение тепла или холода к мочевому пузырю и/или промежности для облегчения симптомов
- Избегание поведения и действий, которые, как известно, усиливают раздражительность мочевого пузыря, таких как:
  - Упражнения для укрепления мышц тазового дна (упражнения Кегеля)
  - Длительный или нелеченный запор
  - Половой акт
  - Обтягивающая одежда

### **Управление болью**

Большинство пациентов не реагируют на один препарат, и следует искать комплексный многопрофильный вариант с экспертным руководством под руководством специалиста по боли или клиники. Лечение следует вводить медленно, с минимально возможной дозой и минимальным количеством используемых препаратов, в соответствии с лестницей боли ВОЗ. Неопиоидные методы лечения гораздо предпочтительнее опиоидной терапии. [79]

- Ацетаминофен
- Amitриптилин
- Габапентин
- Горячие сидячие ванны

- Внутрипузырная «коктейльная» терапия
- Медитация и образы
- НПВП (ибупрофен, напроксен)
- Опиоиды
- Прегабалин
- Снижение стресса
- Чрескожная электрическая стимуляция нервов (ЧЭНС)
- Мануальная терапия триггерных точек

### **Фармакологическая терапия**

Пероральная терапия использовалась с умеренным успехом при ИЦ/БМП. Пероральные препараты гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), такие как оксибутинин, имеют ограниченную эффективность в контроле мочевых симптомов от ИЦ/БМП, за исключением, возможно, некоторого снижения частоты мочеиспускания. Пациенты с гиперактивным мочевым пузырем, которым не удается улучшить состояние при приеме препаратов от ГМП, должны быть обследованы на предмет возможного ИЦ/БМП.

Наиболее эффективными пероральными средствами для лечения ИЦ/СБМП являются amitriptyline, cyclosporin A и pentosanpolysulfate. [80, 81]

**Амитриптилин** — трициклический антидепрессант, показавший активность в снижении хронической тазовой боли, включая дискомфорт от ИЦ/СБМП. [82] Побочные эффекты (сонливость, тошнота, летаргия, седация) ограничивают полезность. [83, 84, 85] Низкие дозы (10 мг) amitriptyline в сочетании с внутрипузырной инстилляционной терапией очень эффективны, особенно для улучшения эмоционального состояния пациентов с ИЦ/СБМП. [86] Стандартная дозировка начинается с 10 мг в день и

постепенно увеличивается до максимальной дозы 100 мг по мере переносимости. [1, 83]

**Циметидин** — это блокатор H<sub>2</sub>, который обычно используется для снижения секреции желудочной кислоты, но он также показал активность в снижении боли, частоты и ноктурии примерно у 60–70 % пациентов с ИЦ/СБМП. [87, 88, 89, 90] Механизм этого неясен и происходит независимо от наличия или отсутствия увеличения тучных клеток в ткани мочевого пузыря. При его использовании не сообщается о каких-либо существенных побочных эффектах, и он очень экономически эффективен, поскольку он не только является дженериком, но и доступен без рецепта. [87, 88]

**Циклоспорин А**, иммунодепрессант, блокирующий клеточно-опосредованные иммунные реакции, показал более высокую эффективность по сравнению с пентосанполисульфатом, особенно у пациентов с язвами Ханнера, которые не реагируют на инъекции триамцинолона или электрофульгурацию. [1, 72, 90] Сообщалось о частоте ответа 84% у пациентов с ИЦ/СБМП с язвами Ханнера, лечившихся циклоспорином А. [81] Также было предложено рассмотреть его применение в случаях, которые в противном случае были бы неизлечимы. [90]

Хотя циклоспорин А показал хорошую эффективность в контроле симптомов со стороны органов малого таза и мочевого пузыря, он использовался только у относительно небольшого числа пациентов с ИЦ/СБМП. Существуют серьезные потенциальные осложнения в отношении повышенного артериального давления, нейротоксичности, более высокой частоты злокачественных новообразований, более высокого риска инфекции из-за иммуносупрессии и снижения функции почек. [1, 90] Он также имеет относительно короткую продолжительность действия. По этим причинам его рекомендуется использовать только тем, кто знаком с этой терапией, и пациентам с язвами Ханнера, которым не помогли другие методы лечения.

В настоящее время циклоспорин А является единственным иммунодепрессантом, рекомендованным АУА для клинического применения. После полного и откровенного анализа рисков и потенциальных преимуществ необходимо совместное решение между врачом и пациентом. Пациент должен быть полностью осведомлен о системных рисках иммунодепрессии, таких как повышенная уязвимость к инфекции и более быстрое развитие злокачественных новообразований.

Экспериментально низкодозовая (1,5 мг/кг или менее) ежедневная терапия циклоспорином А показала эффективность в обеспечении долгосрочного облегчения симптомов при использовании сразу после фульгурации язвы Ханнера. Более низкая доза ограничивает побочные эффекты. Необходимы дальнейшие исследования, пока долгосрочная безопасность и эффективность этого подхода не будут окончательно определены. [90]

**Габапентин** показал некоторую активность в снижении боли и других симптомов ИЦ/СБМП. [87, 88, 89, 90] Габапентин изначально был одобрен как противосудорожное средство, но с тех пор нашел применение в лечении различных типов невропатической боли. Дозировка начинается с 300 мг три раза в день, которая затем медленно титруется до максимальной дозы 1200 мг три раза в день. [89]

**Гидроксизин** — антигистаминный препарат и стабилизатор тучных клеток, показавший эффективность в обеспечении значительного облегчения симптомов у некоторых пациентов с ИЦ/СБМП. Пациенты с ИЦ/СБМП, страдающие аллергией, скорее всего, могут извлечь пользу из этого лечения. [90] Гидроксизин предотвращает дегрануляцию тучных клеток, уменьшая высвобождение токсичных агентов, которые в противном случае могли бы вызвать воспаление и симптомы ИЦ/СБМП у некоторых пациентов. Дегрануляция тучных клеток вызывает высвобождение нейроактивных и вазоактивных агентов и, как полагают, отвечает за симптомы ИЦ/СБМП, по

крайней мере, у некоторых пациентов. [91] Побочные эффекты, как правило, незначительны и включают легкую седацию и слабость. Дозировка обычно составляет от 50 мг до 100 мг четыре раза в день.

**Лекарства от гиперактивного мочевого пузыря (ГМП)** (оксибутинин, мирабегрон и т. д.) обычно недостаточны, если используются в одиночку для лечения мочевых симптомов ИЦ/БМП. Эти лекарства могут быть полезны для снижения частоты и неотложности, но они, как правило, не помогают при боли, когда обычно требуется мультимодальный подход. [92, 93] Пациентов со значительными симптомами ГМП, которым не помогает стандартное лечение, следует рассматривать для возможного ИЦ/БМП.

**Пентосан полисульфат** — единственный одобренный FDA пероральный препарат для лечения ИЦ/СБМП. [1] Он действует, восстанавливая защитный слой слизистой оболочки мочевого пузыря. Исследования его эффективности противоречивы: некоторые показывают пользу, а другие — нет. [80, 84, 85, 86, 87, 88, 89] Максимальное облегчение симптомов может занять до 5 или 6 месяцев или дольше. [89, 90]

Тревожная ретинальная пигментная макулопатия теперь четко связана с долгосрочным, кумулятивным использованием пентозана полисульфата. [81, 82, 83, 84,85] Симптомы включают в себя нечеткость зрения, задержку адаптации к ситуациям с низким освещением и трудности с чтением. Пациентов следует предупредить об этих эффектах, что они связаны с общим кумулятивным объемом терапии, и что повреждение зрения, по-видимому, необратимо. [1, 81, 86]

Тем, кто решил использовать лекарство, рекомендуется провести обследование сетчатки перед началом лечения и повторную проверку через 6 месяцев и периодически после этого. [1, 81] Последние данные свидетельствуют о том, что повреждение сетчатки может продолжаться даже после прекращения приема пентозанполисульфата, и повреждение является

необратимым. [86] Эти новые данные очень тревожны и делают пентозанполисульфат гораздо менее привлекательным средством для лечения в качестве перорального средства. [87] По этим причинам пентозанполисульфат в настоящее время используется нечасто для лечения ИЦ/БМП.

В большинстве исследований было показано, что **сакральная нейромодуляция является достаточно эффективным методом лечения для контроля неустраняемой гиперактивности мочевого пузыря и хронической тазовой боли у некоторых пациентов с ИЦ/БМП.** [88, 89] Он одобрен FDA только для лечения тяжелой гиперактивности мочевого пузыря и частоты, для которых он кажется более эффективным, чем его влияние на контроль боли при ИЦ/БМП. [1, 90] Стимуляция большеберцового нерва также показала пользу при лечении ИЦ/БМП. [81, 82] Клиническое исследование сакральной нейромодуляции или стимуляции большеберцового нерва можно обоснованно рассмотреть у отдельных пациентов с ИЦ/БМП, у которых другие методы лечения оказались неэффективными. [1, 88, 89, 90]

### **Внутрипузырные инстилляци**

Различные лекарства эффективны при внутрипузырной инстилляционной терапии при ИЦ/БМП, когда пероральные фармацевтические препараты и диетические меры сами по себе недостаточны. [84] Оптимальный или идеальный коктейль пока не согласован. Наиболее часто используемые лекарства включают в себя следующее:

**Диметилсульфоксид (ДМСО)** является эффективным средством для контроля симптомов при использовании в качестве внутрипузырного закапывания у пациентов с ИЦ/СБМП. [84, 85, 86, 88] Он действует как противовоспалительное и местное анестезирующее средство, быстро всасывается в слизистую оболочку мочевого пузыря и детрузор. Он является носителем, то есть он значительно усиливает всасывание других агентов, с

которыми его можно комбинировать. Это следует учитывать при составлении «рецепта» коктейля, чтобы избежать потенциальной токсичности. Его часто смешивают с бупивакаином или лидокаином, гепарином, бикарбонатом натрия и гидрокортизоном или триамцинолоном. [1]

Сам по себе ДМСО не имеет запаха, но при использовании у пациентов он вызывает чрезвычайно сильный запах чеснока, который может сохраняться до 72 часов после внутрипузырного введения. Это делает его неприемлемым для некоторых пациентов.

Результаты были схожими, когда инстилляци только ДМСО сравнивались с применением стандартного внутрипузырного коктейля из бупивакаина, гепарина и триамцинолона. [89] Однако было обнаружено, что инстилляци мочевого пузыря ДМСО плюс триамцинолон значительно (на 50%) превосходят по облегчению симптомов по сравнению с тем же стандартным внутрипузырным коктейлем из бупивакаина, гепарина и триамцинолона у недавно диагностированных женщин с ИЦ/СБМП. [86] Также имеются данные о том, что ДМСО может быть более эффективным у пациентов с язвами Ханнера. [90]

ДМСО становится болезненным, если удерживать его в мочевом пузыре дольше 20 минут. Типичная доза составляет 50 мл 50% раствора ДМСО. Внутрипузырное введение ДМСО одобрено FDA и рекомендовано руководящими принципами AUA. [1]

**Некоторые эксперты добавляют гентамицин, антибиотик-аминогликозид**, в формулы внутрипузырного коктейля в определенных ситуациях. Антибиотики обычно не рекомендуются для внутрипузырной терапии ИЦ/БПС, но добавление гентамицина может быть разумной мерой предосторожности для пациентов, у которых недавно были инфекции или есть признаки бактериурии или пиурии. Пациентам с активной инфекцией не следует проводить внутрипузырные инстилляци ИЦ/БПС до тех пор, пока

инфекция не будет устранена. Нет никаких доказательств того, что гентамицин сам по себе имеет какую-либо значительную эффективность при прямом лечении ИЦ/БПС. Типичная доза составляет 80 мг.

**Гепарин** действует как синтетический слой ГАГ, помогая защитить слизистую оболочку мочевого пузыря от мочевых раздражителей при использовании для внутрипузырной терапии у пациентов с ИЦ/СБМП. Первоначальные исследования с гепарином использовали только 10 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и сообщили о значительном улучшении у 56% пациентов. [81] Гепарин более эффективен, чем лидокаин, для облегчения симптомов ИЦ/СБМП. [82, 83] Большинство коктейлей для внутрипузырной инстилляций включают гепарин, что рекомендуется руководящими принципами AUA. [1, 84]

Типичная доза составляет от 10 000 МЕ до 20 000 МЕ, но использовались дозировки до 50 000 МЕ, поскольку оптимальная доза не определена. [84]

**Гиалуроновая кислота** отдельно или с хондроитинсульфатом показала некоторую эффективность в лечении пациентов с ИЦ/СБМП. [85, 86, 87, 88] Оба этих химических вещества снижаются при хроническом воспалении мочевого пузыря. Гиалуроновая кислота является мукополисахаридным несulfатированным компонентом нормального слоя ГАГ мочевого пузыря. Не существует стандартной схемы дозирования или хороших данных об этом лекарстве, но в последнем обзоре использовалась дозировка 40 мг, начиная с нескольких процедур в неделю, а затем увеличивая временной интервал в зависимости от ответа. Испанская ассоциация урологии провела обзор с помощью Группы функциональной, женской и уродинамической урологии, которая обнаружила, что дозировка и схема являются безопасными и эффективными. [85] Исследование, проведенное в Тайване, использовало схему из 4 еженедельных внутрипузырных процедур с последующей ежемесячной терапией в течение 5 месяцев. Они сообщили об улучшении

симптомов мочеиспускания у 73% пациентов. [89] Другое исследование внутрипузырной гиалуроновой кислоты показало, что она более эффективна для облегчения боли в мочевом пузыре, чем для облегчения симптомов накопления мочи. [90]

**Лидокаин** — местный анестетик, показавший свою эффективность в снижении краткосрочной (<2 недель) боли и симптомов мочевого пузыря при использовании для внутрипузырной терапии. Лидокаин снижает высвобождение гистамина из тучных клеток, оказывает противовоспалительное действие на эозинофилы, снижает адгезию лейкоцитов и обладает бактерицидным действием. [81] Ощелачивание бикарбонатом натрия улучшает проникновение в ткани мочевого пузыря, что может привести к токсичности. [82, 83]

Руководящие принципы АУА рекомендуют лидокаин в качестве эффективного средства для лечения ИЦ/БПС при использовании в составе внутрипузырного коктейля. [1] Типичная внутрипузырная доза составляет от 25 мл до 50 мл 2% раствора лидокаина или вязкого геля. Бупивакаин (аналог лидокаина более длительного действия) 0,5% обычно дозируется в объеме от 10 мл до 20 мл для внутрипузырного применения. Бикарбонат натрия (подщелачиватель) обычно назначается в виде 8,4% раствора в объеме от 5 мл до 50 мл.

**Мизопростол** — аналог простагландина E1, используемый перорально для профилактики язв желудка, вызванных интенсивным использованием НПВП, путем вмешательства в сигнальную активность ядерного фактора каппа В (NF-kappa B). Это вмешательство влияет на выработку цитокинов, транскрипцию ДНК, иммунный ответ и выживаемость клеток. [81] Этот же путь активируется у пациентов с ИЦ/БМП мочевого пузыря. [82] Кроме того, мизопростол действует синергически при использовании с циклоспорином и усиливает синтез ГАГ. [84]

Доктор Рэй Рэкли из клиники Кливленда предположил, что мизопростол может быть полезен при внутрипузырном применении при ИЦ/БМП. Обычно его добавляют к внутрипузырным коктейлям, когда они неэффективны, прежде чем переходить к более инвазивным терапевтическим вариантам. [85] Существуют отдельные отдельные сообщения и небольшие исследования о том, как мизопростол помогает пациентам с ИЦ/БМП как в качестве перорального средства (200 мкг три раза в день), так и в качестве дополнения к внутрипузырному коктейлю (200 мкг–400 мкг). [86, 87,88]

**Триамцинолон** является частым ингредиентом внутрипузырных коктейлей при ИЦ/БПС в качестве противовоспалительного средства, но его эффективность неясна. Рандомизированное исследование двух идентичных коктейлей, за исключением добавления триамцинолона к одному, не продемонстрировало обнаруживаемой разницы в эффективности, поскольку обе группы улучшились одинаково. [88] Изучаемые коктейли не включали ДМСО, который доказал свою эффективность в сочетании с триамцинолоном. [86] В совокупности это предполагает некоторую эффективность, особенно в сочетании с ДМСО. Триамцинолон является частым ингредиентом многих внутрипузырных коктейлей, используемых при ИЦ/БПС. Типичная используемая дозировка составляет 40 мг или 80 мг.

Внутрипузырные инъекции триамцинолона у пациентов с язвами Гуннера явно продемонстрировали свою эффективность при ИЦ/БМП и рекомендуются руководствами Американской ассоциацией урологов при обнаружении этих патогномичных поражений. [1, 89]

### **Управление по контролю за электродвижущими средствами (EMDA)**

EMDA — это метод улучшения проникновения в ткани мочевого пузыря внутрипузырных инстилляций лекарственных средств. С помощью электрических зондов в мочевом пузыре и брюшной полости создается градиент низкого напряжения, что создает разницу напряжений, которая

улучшает доставку лекарственных средств и улучшает проникновение в ткани.

Небольшое рандомизированное перспективное исследование продемонстрировало улучшенную краткосрочную эффективность. [90] Основная проблема исследования — небольшой размер выборки (n=31). Необходимы дополнительные обширные рандомизированные долгосрочные исследования для сравнения EMDA с текущей пассивной диффузией, чтобы определить ее окончательную эффективность, экономическую эффективность, безопасность и полезность. [81]

### **Инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор**

Ботулинический токсин типа А широко используется при нейрогенной гиперактивности детрузора, гиперактивности мочевого пузыря и диссинергии детрузора-сфинктера для контроля симптомов мочеиспускания у пациентов с ИЦ/СБМП. Ботулинический токсин типа А может ингибировать высвобождение сенсорных нервных терминальных везикул, что может помочь уменьшить воспаление в дополнение к его влиянию на моторную активность мочевого пузыря. [31] Он эффективен для людей с ИЦ/СБМП при использовании отдельно или с гидрорастяжением, а также может уменьшить боль. Сообщается, что общий показатель успешности инъекций ботулинического токсина типа А в мочевой пузырь составляет более 60%. Повторные курсы лечения ботулотоксином А оставались эффективными, когда первоначальный терапевтический эффект исчезал.

Европейская ассоциация урологов рекомендует гидродистресс с последующими инъекциями ботулотоксина в детрузор в случае неэффективности внутрипузырной инстилляционной терапии.

Остаточные объемы мочи имеют тенденцию к увеличению, и даже успешно пролеченные пациенты могут заметить некоторую дизурию или затруднение при мочеиспускании. Терапия в конечном итоге пройдет через несколько

месяцев, поэтому следует ожидать повторных курсов. Существует также риск задержки мочи после инъекций ботулотоксина А в мочевого пузыря, поэтому она наиболее полезна для пациентов, которые могут проводить периодическую самокатетеризацию при необходимости.

Метаанализ 2020 года рассмотрел эффективность лечения в контроле симптомов ИЦ/СБМП из всех доступных методов лечения, как сообщалось в 81 рандомизированном контролируемом исследовании. Обзор был сосредоточен на антидепрессантах, нейромышечной блокаде (ботулинический токсин А) и терапии полисульфатом пентозана. Внутрипузырные инстилляци не были включены из-за недостаточного количества, соответствующего отчетным и статистическим критериям. Исследование показало улучшение результатов только от терапии ботулиническим токсином А.

Интравезикальные инъекции ботулотоксина А в детрузор рекомендуются в рекомендациях Американской ассоциацией урологов для использования в случаях, когда другие пероральные и внутрипузырные варианты не дали результата, но только для пациентов, желающих и способных проводить периодическую самокатетеризацию после лечения, если это необходимо. [1] Изучаются альтернативные системы доставки, не требующие инъекций в детрузор.

### **Лечение под контролем цистоскопии**

- Цистоскопия проводится для исключения других диагнозов и выявления язв Гуннера.
- Если имеются язвы Гуннера, их можно лечить с помощью прямой фульгурации электрокоагуляцией или лазером и/или инъекцией триамцинолона.
  - Если это не помогает, рекомендуется пероральный прием циклоспорина А.

- Если при цистоскопии язвы Гуннера не обнаружены, можно провести кратковременную гидродистрессацию под низким давлением под анестезией.
- Кратковременная гидродистрессация под низким давлением под анестезией обеспечивает существенное облегчение боли у некоторых пациентов, но сопряжена с риском временного усиления симптомов.
- Гидродистресс высокого давления под анестезией не рекомендуется из-за непостоянного улучшения симптомов и повышенного риска сепсиса и разрыва мочевого пузыря.
- **Нейромодуляция**

В большинстве исследований было показано, что нейромодуляция является достаточно эффективным методом лечения для контроля неуправляемой гиперактивности мочевого пузыря и хронической тазовой боли у некоторых пациентов, которые не достигли адекватного контроля симптомов с помощью других методов. Нейромодуляционная терапия одобрена FDA только для неуправляемой гиперактивности мочевого пузыря и частоты, что кажется более эффективным, чем ее влияние на контроль боли при ИЦ/БМП. [1]

В большинстве исследований было показано, что сакральная нейромодуляция является достаточно эффективным методом лечения для контроля неустраняемой гиперактивности мочевого пузыря и хронической тазовой боли у некоторых пациентов с ИЦ/СБМП. Он одобрен FDA только для лечения тяжелой гиперактивности мочевого пузыря и частоты мочеиспускания, для которых он кажется более эффективным, чем его воздействие на контроль боли при ИЦ/СБМП. [1]

Лечение относительно инвазивное, дорогое, часто требует перепрограммирования, может потребоваться повторная операция и отсутствуют долгосрочные данные об эффективности. Осложнения включают инфекцию или боль в месте имплантации, миграцию свинца и потерю

эффективности с течением времени. Стимуляция большеберцового нерва также была полезна при лечении пациентов с ИЦ/БМП.

Клиническое исследование сакральной нейромодуляции или стимуляции большеберцового нерва может быть обоснованно рассмотрено у отдельных пациентов с ИЦ/СБМП, у которых другие методы лечения оказались неэффективными. [1]

### **Процедуры, которые не рекомендуются**

К методам лечения, которые специально не рекомендуются многочисленными источниками (Американской урологической ассоциацией, Национальным институтом клинического совершенства и Европейской ассоциацией урологии), относятся следующие:

- Внутрипузырная БЦЖ
- Внутрипузырьковый хлорпактин (оксихлороген)
- Длительный прием пероральных антибиотиков
- Длительное гидрорастяжение мочевого пузыря под высоким давлением
- Длительный прием оральных стероидов

### **Хирургическое лечение**

Хирургия в последнее время переживает падение популярности, особенно после введения инъекций ботулотоксина А в детрузор. Тем не менее, хирургия остается последним средством для пациентов с трудноизлечимым заболеванием в качестве окончательного решения симптомов. Около 75% пациентов могут ожидать облегчения боли при открытой операции. Уретрэктомия обычно не требуется и значительно увеличивает время и болезненность процедуры.

Была предложена супратригонная резекция мочевого пузыря с увеличивающей илеоцистопластикой, поскольку она, по-видимому, является

успешной хирургической терапией для большинства этих пациентов и позволяет избежать необходимости в уростомии. Хорошие результаты были зарегистрированы при более чем 14-летнем наблюдении с использованием этой процедуры. Беспокойство по поводу недостаточного контроля симптомов, если треугольник не удален, кажется необоснованным. Комбинированный роботизированный лапароскопический и мини-лапаротомический подход для этой процедуры был описан и успешно применялся. Краткое изложение возможных вариантов хирургического вмешательства в качестве крайней меры включает следующее: Только цистопластика

- Цистопластика с надтреугольной резекцией
- Цистопластика с субтригональной резекцией
- Отведение мочи с цистэктомией или без нее, обычно с помощью подвздошного канала

### **Исследовательские терапии**

Терапия моноклональными антителами показала некоторые перспективы, но необходимо провести дополнительные исследования, чтобы найти идеальную смесь антител. Цертолизумаб пегол — это экспериментальная фармакологическая терапия, находящаяся в стадии разработки для лечения ИЦ/СБМП. [82]

Хондроитин сульфат (2% раствор) одобрен для внутрипузырного применения в Европе и Канаде. Хондроитин, по-видимому, восстанавливает, восстанавливает или заменяет слизистый слой GAG и часто используется с гиалуроновой кислотой.

Гипербарическая оксигенотерапия представляется полезной при лечении пациентов с ИЦ/СБМП, но она требует специальной камеры, не очень

эффективна с точки зрения затрат и занимает много времени. Имеются ограниченные данные о долгосрочных результатах.

Внутрипузырные липосомы продемонстрировали активность в снижении симптомов ИЦ/СБМП. Липосомы могут использоваться в качестве биосовместимых липидных носителей лекарств для внутрипузырной терапии. Они имеют тенденцию прилипать к стенкам мочевого пузыря, а их липидные стенки уменьшают воспаление слизистой оболочки, одновременно способствуя и облегчая проникновение лекарств (например, ботулинического токсина типа А) в ткани мочевого пузыря. Хотя это и многообещающе, в настоящее время доступны лишь ограниченные данные, и необходимы долгосрочные рандомизированные проспективные исследования.

Мезенхимальные стволовые клетки могут быть ценными при лечении пациентов с ИЦ/СБМП, поскольку они, как было показано, минимизируют повреждение тканей мочевого пузыря и воспаление. После миграции в ткань детрузора они дифференцируются в клетки мочевого пузыря, подавляют накопление тучных клеток, уменьшают клеточный апоптоз, уменьшают воспаление, смягчают окислительный стресс, уменьшают отложение коллагена и способствуют нормальным регенеративным функциям. Мезенхимальные стволовые клетки также секретируют экзосомы и другие факторы, которые защищают от повреждения тканей. Обогащенная тромбоцитами плазма широко используется для ускорения заживления ран. Она содержит большое количество цитокинов и факторов роста, которые влияют на воспалительный процесс, способствуя заживлению и уменьшая невропатическую боль. Было показано, что прямые инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы в детрузор увеличивают рост уротелиальных клеток, уменьшают воспаление, улучшают барьерную функцию слизистой оболочки, восстанавливают ультраструктурные повреждения и облегчают симптомы. [13]

Низкоэнергетическая ударно-волновая терапия экспериментально продемонстрировала пользу в уменьшении боли в мочевом пузыре, снижении фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и снижении фактора роста нервов (NGF) у пациентов с ИЦ/СБМП. Она подавляет гиперактивность мочевого пузыря, снижает воспалительную реакцию и увеличивает проницаемость уротелия, что делает ее потенциально ценной для улучшения проникновения терапевтических лекарственных инстилляций в ткани мочевого пузыря.

Предварительное исследование показало, что низкоэнергетическая ударно-волновая терапия может обеспечить абсорбцию мышцами мочевого пузыря внутрипузырной инстилляцией ботулотоксина А с соответствующим улучшением симптомов ИЦ/СБМП. Преимущество этого подхода заключается в том, что он не требует инвазивных инъекций в детрузор или анестезии, кажется безопасным и эффективным без зарегистрированных побочных эффектов и сочетает преимущества двух различных терапевтических методов. Эти результаты являются весьма предварительными, и необходимо провести существенное исследование, прежде чем такие методы лечения можно будет рекомендовать для клинического использования.

Хронические воспалительные изменения мочевого пузыря и отрицательные бактериальные культуры, связанные с ИЦ/СБМП, можно объяснить вирусной инфекцией, такой как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), обнаруженной у 87,5% пациентов. Это предполагает возможное использование валацикловира в качестве противовирусного лечения у инфицированных лиц. Ранние неопубликованные данные предполагают, что это может быть многообещающим лечением, особенно для пациентов, не поддающихся лечению другими методами, у которых, как показано, наблюдается воздействие ВЭБ. [13]

## **Резюме лечения**

- Консервативное лечение ИЦ/СБМП включает в себя корректировку диеты, терапию расслабления мышц тазового дна, миофасциальный релиз и терапию триггерных точек, а также снижение стресса.
- Первоначальная пероральная фармакотерапия включает amitриптилин, циметидин и гидроксизин.
- Пероральный прием полисульфата пентозана может быть эффективным у некоторых пациентов, но он связан с потенциально значительным и необратимым повреждением сетчатки.
- Лекарства от гиперактивного мочевого пузыря могут помочь при симптомах со стороны мочевыводящих путей, но их применение в одиночку, как правило, недостаточно.
- Габапентин может быть полезен для контроля боли.
- Циклоспорин А можно применять у пациентов с язвой Гуннера, у которых фульгурация и/или инъекционная терапия триамцинолоном оказались неэффективны.
- Внутрипузырные инстилляци являются очень эффективными нехирургическими методами лечения. Рекомендуемые варианты коктейлей лекарств включают ДМСО, лидокаин (или бупивакаин) с бикарбонатом натрия и гепарин.
- Дополнительные внутрипузырные препараты включают хондроитина сульфат, гиалуроновую кислоту, мизопростол и триамцинолон.
- У пациентов, у которых сохраняются симптомы, следует рассмотреть возможность проведения цистоскопии с кратковременной гидродистресс-терапией под низким давлением и возможной прямой терапии язвы Гуннера.
- Пациенты, которые не реагируют должным образом на вышеуказанные методы лечения, могут быть кандидатами на следующее:

- Инъекции ботулотоксина А в детрузор
  - Циклоспорин А
  - Нейромодуляция
  - Мизопростол (перорально или внутрипузырьково)
  - Стимуляция большеберцового нерва
- Радикальное хирургическое лечение показано пациентам, у которых сохраняются выраженные симптомы, которые не удалось адекватно контролировать ни одним из перечисленных альтернативных методов лечения.

Лечение эпидидимита основано на идентификации возбудителя, хотя предполагаемое лечение может быть начато на основе распространенности наиболее типичных агентов (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoea*, *E. coli*). При подозрении на случаи, передающиеся половым путем, рекомендуется цефтриаксон вместе с доксициклином, хотя в качестве альтернативы можно использовать азитромицин. Фторхинолоны могут использоваться у пожилых пациентов, если подозревается или вероятен кишечный организм. Боль и отек можно значительно уменьшить во многих случаях с помощью льда. [10] [11] [12]

Эпидидимит, вызванный повторяющейся активностью, лечится симптоматически: отдых, противовоспалительные препараты, поддержка мошонки и тщательное наблюдение у врача первичной медико-санитарной помощи.

## **Заключение**

Инфекции мочевыводящих путей представляют собой многогранную проблему, требующую комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Современные методы молекулярной диагностики, рациональная антибактериальная терапия и индивидуальный подход к

пациенту являются ключевыми в снижении заболеваемости, предотвращении осложнений и формирования устойчивости возбудителей к антибиотикам.

## Литература

1. Woolley P. D. Recent advances in non-gonococcal urethritis: pathogenesis, investigation and treatment //International journal of STD & AIDS. – 1990. – Т. 1. – №. 3. – С. 157-160.
2. Sant G. R. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis //Reviews in urology. – 2002. – Т. 4. – №. Suppl 1. – С. S9.
3. Zhao H. et al. The immune characteristics of the epididymis and the immune pathway of the epididymitis caused by different pathogens //Frontiers in immunology. – 2020. – Т. 11. – С. 2115.
4. Young A, Toncar A, Leslie SW и др. Уретрит. [Обновлено 26 апреля 2024 г.]. В: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; январь 2025 г.
5. Rupp TJ, Leslie SW. Epididymitis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28613565.
6. Clemens JQ, Clauw DJ, Kreder K, Krieger JN, Kusek JW, Lai HH, Rodriguez L, Williams DA, Hou X, Stephens A, Landis JR, MAPP Research Network Comparison of baseline urological symptoms in men and women in the MAPP research cohort. J Urol. 2015 May;193(5):1554-8. - -
7. Arora HC, Shoskes DA. The enigma of men with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Transl Androl Urol. 2015 Dec;4(6):668-76. - -
8. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. J Urol. 2007 Feb;177(2):450-6. -
9. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R, Jetti R. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Feb 25, Histology, Bladder. -

- 10.Sam P, Jiang J, Leslie SW, LaGrange CA. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Jun 4, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sphincter Urethrae. -
- 11.Sam P, Nassereddin A, LaGrange CA. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Aug 8, Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder Detrusor Muscle. -
- 12.Shermadou ES, Rahman S, Leslie SW. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Jul 24, Anatomy, Abdomen and Pelvis: Bladder. -
- 13.Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Current Understanding of the Pathophysiology and Novel Treatments of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicines*. 2022 Sep 23;10(10) - -
- 14.Shie JH, Kuo HC. Higher levels of cell apoptosis and abnormal E-cadherin expression in the urothelium are associated with inflammation in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2 Pt 2):E136-41. -
- 15.Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One*. 2013;8(10):e76779. - -
- 16.Tyagi P, Moon CH, Janicki J, Kaufman J, Chancellor M, Yoshimura N, Chermansky C. Recent advances in imaging and understanding interstitial cystitis. *F1000Res*. 2018;7 - -
- 17.Kairys AE, Schmidt-Wilcke T, Puiu T, Ichesco E, Labus JS, Martucci K, Farmer MA, Ness TJ, Deutsch G, Mayer EA, Mackey S, Apkarian AV, Maravilla K, Clauw DJ, Harris RE. Increased brain gray matter in the primary somatosensory cortex is associated with increased pain and mood disturbance in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2015 Jan;193(1):131-7. - -

18. Kilpatrick LA, Kutch JJ, Tillisch K, Naliboff BD, Labus JS, Jiang Z, Farmer MA, Apkarian AV, Mackey S, Martucci KT, Clauw DJ, Harris RE, Deutsch G, Ness TJ, Yang CC, Maravilla K, Mullins C, Mayer EA. Alterations in resting state oscillations and connectivity in sensory and motor networks in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):947-55. - -
19. Misra S, Chetwood A, Coker C, Thomas P. Ketamine cystitis: practical considerations in management. *Scand J Urol*. 2014 Oct;48(5):482-8. -
20. Argade S, Chermansky C, Tyagi P. Biomarkers for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Womens Health (Lond)* 2016 Jan;12(1):87-90. - -
21. Dinis S, de Oliveira JT, Pinto R, Cruz F, Buffington CT, Dinis P. From bladder to systemic syndrome: concept and treatment evolution of interstitial cystitis. *Int J Womens Health*. 2015;7:735-44. - -
22. Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J Urol*. 2015 Jun;193(6):1994-2000. -
23. Ackerman AL, Lee UJ, Jellison FC, Tan N, Patel M, Raman SS, Rodriguez LV. MRI suggests increased tonicidity of the levator ani in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2016 Jan;27(1):77-83. -
24. Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*. 2011 Aug;186(2):540-4. - -
25. Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol*. 2013 Jan;189(1):141-5. - -

26. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):549-52. -
27. Konkle KS, Berry SH, Elliott MN, Hilton L, Suttorp MJ, Clauw DJ, Clemens JQ. Comparison of an interstitial cystitis/bladder pain syndrome clinical cohort with symptomatic community women from the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology study. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):508-12. - -
28. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):576-80. -
29. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*. 1995 Dec;154(6):2035-7; discussion 2037-8. -
30. Chung KJ, Han AN, Kim KH. Recommendations to the primary care practitioners and the patients for managing pelvic pain, especially in painful bladder syndrome for early and better prognosis. *J Exerc Rehabil*. 2015 Oct;11(5):251-4. - -
31. Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. The clinical application of intravesical botulinum toxin A injection in patients with overactive bladder and interstitial cystitis. *Tzu Chi Med J*. 2023 Jan-Mar;35(1):31-37. - -
32. Lopez SR, Mangır N. Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*. 2021 Jan-Dec;13:17562872211022478. - -
33. Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1118-24. -
34. Shie JH, Liu HT, Kuo HC. Increased cell apoptosis of urothelium mediated by inflammation in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2012 Feb;79(2):484.e7-13. -

35. Jiang YH, Jhang JF, Hsu YH, Kuo HC. Usefulness of Urinary Biomarkers for Assessing Bladder Condition and Histopathology in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 10;23(19) - -
36. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2019 Jun;26 Suppl 1:12-15. -
37. Wen JY, Lo TS, Chuang YC, Ho CH, Long CY, Law KS, Tong YC, Wu MP. Risks of interstitial cystitis among patients with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. *Int J Urol.* 2019 Sep;26(9):897-902. -
38. Yueh HZ, Yang MH, Huang JY, Wei JC. Risk of Autoimmune Diseases in Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:747098. - -
39. Darrieutort-Laffite C, André V, Hayem G, Saraux A, Le Guern V, Le Jeune C, Puéchal X. Sjögren's syndrome complicated by interstitial cystitis: A case series and literature review. *Joint Bone Spine.* 2015 Jul;82(4):245-50. -
40. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1358-63. -
41. Pereira E Silva R, Romão VC, Neves M, Garcia R, Oliveira S, Brites J, Ramos FO, Canhão H, Palma Dos Reis J, Pereira da Silva JA, Lopes T. Overactive bladder symptom bother and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Lupus.* 2019 Jan;28(1):27-33. -
42. Kanter G, Komesu YM, Qaedan F, Jeppson PC, Dunivan GC, Cichowski SB, Rogers RG. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2016 Nov;27(11):1705-1711.

43. Ho NJ, Koziol JA, Parsons CL, Barlow W, Weiss NS. Natural history of interstitial cystitis in 274 patients receiving sulfated polysaccharide therapy. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1133-9.
44. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Ratliff TL, Zimmerman B. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol*. 2000 Oct;164(4):1265-9.
45. Pierce AN, Christianson JA. Stress and chronic pelvic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:509-35.
46. Lovick TA. Central control of visceral pain and urinary tract function. *Auton Neurosci*. 2016 Oct;200:35-42.
47. Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):1111-8.
48. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Stamey TA. The histology of interstitial cystitis. *Am J Surg Pathol*. 1990 Oct;14(10):969-76.
49. Jhang JF, Hsu YH, Jiang YH, Ho HC, Kuo HC. Clinical Relevance of Bladder Histopathological Findings and Their Impact on Treatment Outcomes among Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: An Investigation of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis Histopathological Classification. *J Urol*. 2021 Jan;205(1):226-235.
50. Kim HJ. Update on the Pathology and Diagnosis of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Review. *Int Neurourol J*. 2016 Mar;20(1):13-7.
51. Natale F, Campagna G, Marturano M, Caramazza D, Panico G, Vacca L, Torcia E, Cervigni M, Scambia G, Ercoli A. Is There a Role for Bladder Biopsy in the Diagnosis of Non-Hunner Lesions Interstitial Cystitis? *Urol Int*. 2023;107(3):257-262.
52. Diggs C, Meyer WA, Langenberg P, Greenberg P, Horne L, Warren JW. Assessing urgency in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2007 Feb;69(2):210-4.

53. Clemens JQ, Calhoun EA, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Kusek JW, Crowley EM, Landis JR, Urologic Pelvic Pain Collaborative Research Network Validation of a modified National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index to assess genitourinary pain in both men and women. *Urology*. 2009 Nov;74(5):983-7, quiz 987.e1-3.
54. Ballstaedt L, Leslie SW, Woodbury B. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2024. Feb 28, Bladder Post Void Residual Volume. -
55. Siltberg H, Larsson G, Victor A. Frequency/volume chart: the basic tool for investigating urinary symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1997;166:24-7.
56. Abrams P, Klevmark B. Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1996;179:47-53. -
57. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1378-82. - -
58. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020 Oct;204(4):778-786. -
59. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, Wheeler MA, Keay SK. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):556-60. - -
60. Novicki DE, Larson TR, Swanson SK. Interstitial cystitis in men. *Urology*. 1998 Oct;52(4):621-4. -
61. Forrest JB, Nickel JC, Moldwin RM. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male interstitial cystitis: enigmas and opportunities. *Urology*. 2007 Apr;69(4 Suppl):60-3. -

62. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*. 2001 Mar;57(3):428-32; discussion 432-3. -
63. Leslie SW, Antolak S, Feloney MP, Soon-Sutton TL. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2024. Feb 12, Pudendal Neuralgia. -
64. Watanabe D, Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, Nakamura M, Kawai T, Yamada D, Suzuki M, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Clinical characterization of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women based on the presence or absence of Hunner lesions and glomerulations. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021 Jan;13(1):139-143. -
65. Chen YC, Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. Using Urine Biomarkers to Differentiate Bladder Dysfunctions in Women with Sensory Bladder Disorders. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 29;25(17) - -
66. Gross J, Vetter J, Lai HH. Clinical Presentation of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome (UCPPS) Varies With Presenting Age - Implication on Patient Evaluation. *Urology*. 2021 Dec;158:66-73. -
67. Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P, Nordling J. The Role of Glomerulations in Bladder Pain Syndrome: A Review. *J Urol*. 2016 Jan;195(1):19-25. -
68. Ronstrom C, Lai HH. Presenting an atlas of Hunner lesions in interstitial cystitis which can be identified with office cystoscopy. *Neurourol Urodyn*. 2020 Nov;39(8):2394-2400.
69. Ko KJ, Cho WJ, Lee YS, Choi J, Byun HJ, Lee KS. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Eur Urol*. 2020 May;77(5):644-651.

70. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(5):290-5. -
71. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2235-8.
72. Tissot WD, Diokno AC, Peters KM. A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):478-80. Chen Y, Ying Z, Xiao Y, Liu Y, Wu S. The diagnostic and therapeutic efficacy of cystoscopy with hydrodistension and random biopsies in clinically suspected interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Oct;265:156-161.
73. Sholan R. Clinical manifestations and results of cystoscopy in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *North Clin Istanbul.* 2020;7(5):417-424.
74. Grover S, Srivastava A, Lee R, Tewari AK, Te AE. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Ther Adv Urol.* 2011 Feb;3(1):19-33.
75. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, Nickel JC, Hanno PM, Kreder KJ, Burks DA, Mayer R, Kotarinos R, Fortman C, Allen TM, Fraser L, Mason-Cover M, Furey C, Odabachian L, Sanfield A, Chu J, Huestis K, Tata GE, Dugan N, Sheth H, Bewyer K, Anaeme A, Newton K, Featherstone W, Halle-Podell R, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Foster HE, Kusek JW, Nyberg LM, Interstitial Cystitis Collaborative Research Network Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol.* 2012 Jun;187(6):2113-8.

76. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2226-31.
77. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1624-45.
78. Santos TGD, Miranda IAS, Nygaard CC, Schreiner L, Castro RA, Haddad JM. Systematic Review of Oral Therapy for the Treatment of Symptoms of Bladder Pain Syndrome: The Brazilian Guidelines. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Feb;40(2):96-102.
79. Vollstedt A, Tennyson L, Turner K, Hasenau D, Saon M, McCartney T, Beck D, Gilleran J, Peters K. Evidence for Early Cyclosporine Treatment for Hunner Lesion Interstitial Cystitis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2022 Jan 01;28(1):e1-e5. -
80. Chermansky CJ, Guirguis MO. Pharmacologic Management of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urol Clin North Am*. 2022 May;49(2):273-282. -
81. Thour A, Marwaha R. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Jul 18, Amitriptyline. -
82. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):533-6. -
83. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM, Interstitial Cystitis Collaborative Research Network Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2010 May;183(5):1853-8. -

84. Abat D, Altunkol A, Gökalp F. The effect of intravesical cocktail therapy combined with low-dose amitriptyline on primary bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2022 May;33(5):1225-1230. -
85. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int*. 2001 Aug;88(3):183-6. -
86. Pino MA, Azer SA. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2023. Mar 6, Cimetidine. -
87. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2001 Feb;87(3):207-12. -
88. Lewi H. Cimetidine in treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 1995 Jun;45(6):1088. -
89. Forrest JB, Payne CK, Erickson DR. Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1186-91.
90. Di XP, Luo DY, Jin X, Zhao WY, Li H, Wang KJ. Efficacy and safety comparison of pharmacotherapies for interstitial cystitis and bladder pain syndrome: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021 May;32(5):1129-1141.