

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра урологии, андрологии и сексологии ИПО

Заведующий кафедрой: Фирсов М.А.

РЕФЕРАТ

На тему:

«Острый и хронический рецидивирующий цистит у женщин»

Выполнил: ординатор 1 года по
специальности урология
Грищенко А.С.

Красноярск 2023 г.

Содержание:

- Введение
- Этиология
- Классификация
- Патогенез
- Лечение
- Интерстициальный цистит
- Лечение интерстициального цистита
- Профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей
- Список используемой литературы

Введение:

Инфекции мочевой системы относят к наиболее распространённым инфекционным заболеваниям в амбулаторной и госпитальной практике.

Неосложнённые инфекции мочевыводящих путей (НИМП) - одни из самых частых заболеваний женщин репродуктивного возраста. В течение года у 25-35% женщин в возрасте от 20 до 40 лет возникает по крайней мере один эпизод мочевой инфекции. Чаще всего обнаруживают острый цистит. По статистическим данным, в России регистрируют 26-36 млн случаев заболевания в год. Заболеваемость острым циститом составляет 0,5-0,7 случая заболевания в год на одну женщину. По данным последнего международного исследования антибиотикорезистентности штаммов возбудителей НИМП (2006), в котором приняла участие 61 страна мира, ведущий возбудитель этих заболеваний - *E. coli*, выделяемая в 76,3% наблюдений. Далее следуют *S. saprophiticus* (3,6%), *Klebsiella pneumonia* (3,5%), *Proteus mirabilis* (3,1%) и *Enterococcus faecalis* (3%).

Этиология:

Более 95% НИМП вызваны одним микроорганизмом. Наиболее частыми возбудителями считают грамотрицательные энтеробактерии, обычно *Escherichia coli* (70-95% случаев). Второй по частоте обнаружения возбудитель - *Staphylococcus saprophyticus* (5-20% всех НИМП), который несколько чаще выделяют у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают *Klebsiella spp.* или *Proteus mirabilis*. В 1-2% наблюдений возбудителями НИМП служат грамположительные микроорганизмы (стрептококки группы В и D). Возбудителями циститов могут быть микобактерии туберкулёза и редко бледная трепонема. Однако в 0,4-30% случаев в моче больных не обнаруживают какой-либо патогенной микрофлоры. В этиологии уретритов и циститов у женщин несомненна роль урогенитальной инфекции (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*). Существуют научные данные, свидетельствующие о том, что, например, *U. urealiticum*, как правило, реализует свои свойства при ассоциации с другими патогенными (условно-патогенными) микроорганизмами, и развитие воспалительного процесса зависит от массивности диссеминации.

В связи с этим большое значение приобретают данные, указывающие на колонизацию мочеполовых органов приблизительно у 80% здоровых женщин сексуально активного возраста *U. urealiticum*, которая, по-видимому, может в ряде случаев реализовать патогенные свойства. Уреаплазменная инфекция служит своеобразным проводником, способствующим контаминации

мочеполовых органов условно-патогенными микроорганизмами (эндогенными и экзогенными) и реализации свойств последних.

Для НИМП характерно рецидивирование, которое в 90% наблюдений связано с реинфекцией. Установлено, что у 50% женщин после эпизода цистита в течение года развивается рецидив, у 27% молодых женщин рецидив возникает в течение 6 мес, причём у 50% больных рецидивы наблюдают более трёх раз в год. Такую высокую частоту рецидивирования можно объяснить следующими факторами:

1. анатомо-физиологические особенности женского организма - короткий и широкий мочеиспускательный канал, близость к естественным резервуарам инфекции (прямая кишка, влагалище),
2. частые сопутствующие гинекологические заболевания - воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения, приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нём патогенной микрофлоры,
3. генетическая предрасположенность,
4. способность грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в мочеиспускательном канале и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия с помощью фимбрий и ворсин;
5. частота половых актов и особенности применяемых контрацептивов.

Классификация:

Наиболее полной считают классификацию цистита А.В. Люлько, учитывающую этиологию и патогенез, степень распространённости воспалительного процесса, клиническую картину заболевания и степень морфологических изменений в стенке мочевого пузыря.

По особенностям патогенеза:	По этиологии:	По течению:	По распространённости воспалительного процесса:	В зависимости от характера и глубины морфологических изменений.
- Первичный - Вторичный	- Инфекционный (неспецифический и специфический) - Химический - Термический - Токсический - Лекарственный - Неврогенный - Радиационный - Инволюционный	- Острый - Хронический (латентный, рецидивирующий)	- Диффузный - Очаговый (шеечный, тригонит).	◆Острый: - катаральный - геморрагический - грануляционный - фибринозный - язвенный - гангренозный - флегмонозный. ◆Хронический: - катаральный

- Послеоперационный
- Паразитарный
- Вирусный

- язвенный
- полипозный
- кистозный
- инкрустирующий
- некротический

Предложена следующая классификация хронического цистита.

Хронический латентный цистит:	Собственно хронический цистит (персистирующий):	Интерстициальный цистит (ИЦ):
<ul style="list-style-type: none"> - Хронический латентный цистит со стабильно латентным течением (отсутствие жалоб, лабораторных и бактериологических данных, воспалительный процесс обнаруживают только эндоскопически) - Хронический латентный цистит с редкими обострениями (активизация воспаления по типу острого, не чаще одного раза в год); - Латентный хронический цистит с частыми обострениями (два раза в году и более по типу острого или подострого цистита). 	<ul style="list-style-type: none"> - Положительные лабораторные и эндоскопические данные, персистирующие симптомы при отсутствии нарушения резервуарной функции мочевого пузыря. 	<ul style="list-style-type: none"> - Стойкий болевой синдром, выраженные клинические симптомы, иногда с уменьшением резервуарной функции мочевого пузыря. ИЦ - самостоятельная нозологическая форма, требующая отдельного рассмотрения.

По данным отечественных исследователей, до 59% женщин, страдающих хроническим неспецифическим воспалением нижних мочевыводящих путей, имеют признаки ИВО. В большинстве случаев зона обструкции локализуется в шейке мочевого пузыря и проксимальной части мочеиспускательного канала. Существуют работы, в которых показана роль фиброэпителиальных полипов, которые вызывают ИВО, приводящую к вторичным дивертикулам мочевого пузыря, уретерогидронефрозу, хроническому пиелонефриту у женщин с длительно существующими циститами. Хламидии и микоплазмы способны вызывать острые и хронические формы циститов, сопровождающиеся именно пролиферативными изменениями слизистой оболочки. В эксперименте доказано, что введение *U. urealiticum* в мочевой пузырь крыс вызывает развитие воспалительного процесса, сопровождающегося образованием струвитных камней мочевого пузыря и повреждением слизистой оболочки преимущественно гиперпластического характера. Кроме того, в эксперименте и клинически доказана роль урогенитальных инфекций в этиологии рецидивирующих циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин. По некоторым данным, методом ПЦР у 83% больных с пиелонефритом и у 72% больных с рецидивирующими циститами были обнаружены урогенитальные инфекции. Концепцию восходящего инфицирования мочевого пузыря у

женщин подтверждают многочисленные зарубежные и отечественные исследователи.

Нарушение барьерных свойств слизистой оболочки половых органов, обусловленное различными причинами - наличием урогенитальных инфекций, сопутствующих гинекологических заболеваний, приводит к бактериальной колонизации этих зон и создаёт условия для формирования резервуара инфекции у наружного отверстия мочеиспускательного канала, а нередко - и в дистальном её отделе. Учитывая наличие сопутствующих инфекционных заболеваний женских половых органов, можно предположить вероятность декомпенсации факторов антиинфекционной резистентности и создания условий для инвазии микроорганизмов, в том числе и *U. urealiticum*, в мочевой пузырь.

Инвазию бактерий в мочевой пузырь не считают основным условием развития воспалительного процесса, и это подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями. Мочевой пузырь у женщин обладает значительной резистентностью, которая обусловлена рядом антибактериальных механизмов, постоянно и эффективно действующих у здоровых женщин. Уротелий вырабатывает и выделяет на поверхность мукополисахаридную субстанцию, покрывающую поверхность клетки и образующую защитный слой, который выступает в роли антиадгезивного фактора. Образование этого слоя - гормонально-зависимый процесс: эстрогены влияют на его синтез, прогестерон - на его выделение эпителиальными клетками. В норме моча обладает бактериостатическим действием, которое обусловлено низким значением pH, высокой концентрацией мочевины и осмолярностью. Кроме того, моча может содержать специфические или неспецифические ингибиторы роста бактерий, IgA, G и sIgA.

Тем не менее адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам - один из важных патогенных факторов развития инфекции мочевыводящих путей. Она реализуется двумя путями:

- сосуществование с клеткой хозяина объединённым гликокаликсом (персистенция);
- повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной.

Адгезированных микроорганизмов обычно не обнаруживают, так как они не создают колоний на питательных средах. Именно поэтому происходит недооценка их участия в развитии рецидивов инфекции. Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат белковые структуры (адгезины, пилины), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством фимбрий микроорганизмы связываются друг с другом и

передают генетический материал - плазмиды, с которыми транспортируются все факторы вирулентности. Уропатогенные штаммы кишечной палочки различаются адгезинами (фимбриальные и нефимбриальные). Многообразные типы адгезинов (P, S, AFA) тропны к различным видам эпителия. Штаммы кишечной палочки - носители адгезина P прочно срастаются с переходным и плоским эпителием мочеиспускательного канала и демонстрируют тропность к паренхиме почки. Один штамм уропатогенной *E. coli* может синтезировать генетически разные адгезины. Многообразие защитных свойств бактерий обуславливает возможность персистенции микроорганизмов в мочеполовой системе человека. Генетические факторы макроорганизма определяют предрасположенность к рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и наличие специфических рецепторов для различных микроорганизмов на слизистых оболочках.

У женщин с "вагинализацией мочеиспускательного канала" во время полового акта возможно нарушение эпителиального слоя мочеиспускательного канала, что создаёт условия для её колонизации микрофлорой кишечника и влагалища. Для исключения аномалий расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала пациентку должен осмотреть гинеколог. Клиническое обследование также включает оценку состояния слизистой оболочки преддверия влагалища, наружного отверстия мочеиспускательного канала, определение его топографии с проведением пробы O'Donnel (указательный и средний пальцы руки, введённые в интроитус, разводят латерально и одновременно осуществляют давление на заднюю стенку влагалища). При этом оценивают ригидность остатков гименального кольца, обуславливающих интравагинальное смещение мочеиспускательного канала при половом акте, а также его расширение (фактор постоянного инфицирования нижних мочевыводящих путей, способствующий развитию и частому рецидивированию хронического цистита). Пальпаторно оценивают состояние мочеиспускательного канала и парауретральных тканей.

В 15% наблюдений учащённое болезненное мочеиспускание может быть обусловлено вагинитом.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии - факторы, приводящие к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы приводит к образованию резистентных штаммов.

Довольно часто возникновение циститов связано с катетеризацией мочевого пузыря после оперативных вмешательств. Особое внимание следует обратить на опасность слишком частой, производимой без достаточных показаний процедуры. Внутрипузырные манипуляции (например, взятие

катетером мочи для бактериологического анализа) также могут привести к развитию трудно поддающегося лечению хронического цистита, вызванного полимикробной госпитальной микрофлорой.

Хронический цистит может возникать на фоне новообразований мочевого пузыря, центральных парезов, стриктур мочеиспускательного канала, туберкулёза, перенесённых травм.

При хроническом цистите в патологический процесс обычно вовлекаются все три слоя пузырной стенки, в результате чего последняя резко утолщается. Физиологическая ёмкость мочевого пузыря значительно уменьшается. Как и при остром цистите, патологические изменения занимают треугольник Льева и дно мочевого пузыря, локализуясь преимущественно вокруг его устья и шейки.

План обследования больных хроническим циститом должен включать следующие этапы.

1. Тщательный сбор анамнеза (особенности течения рецидивирующих заболеваний мочевыводящих путей, протекающих на фоне инфекций, передающихся половым путём):
 - длительность заболевания более двух лет
 - наличие поллакиурии вне периода обострения до 11-14 раз в сутки
 - постоянные выраженные боли над лоном, в области мочеиспускательного канала и влагалища, приводящие к сексуальной и социальной дезадаптации
 - неэффективность традиционной антибактериальной терапии.
2. Общий анализ мочи
3. Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.
4. Осмотр влагалища с помощью зеркал для исключения анатомических изменений (с проведением пробы O'Donnell).
5. Осмотр гинекологом.
6. Обследование на наличие инфекций, передающихся половым путём (ИППП), двумя методами из двух локусов (цервикальный канал и мочеиспускательный канал).
7. УЗИ органов мочевой и половой системы.
8. Цистоскопия с биопсией и морфологическим исследованием биоптата.

Если диагноз цистита в большинстве случаев не вызывает затруднений, то лечение не всегда оказывается эффективным, а прогноз не всегда благоприятным, так как у ряда больных не удаётся установить и устранить причину, приведшую к возникновению заболевания.

Дифференциальная диагностика:

Необходимо проводить дифференциальную диагностику хронического цистита с заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину:

- рак мочевого пузыря
- туберкулёз мочевыводящих путей
- аденомиоз
- вульвовагинит
- специфический уретрит.

Лечение:

Лечение цистита должно быть комплексным (этиологическим и патогенетическим) и направленным в первую очередь на устранение причин частого рецидивирования инфекции нижних мочевыводящих путей.

Цистит - инфекционное заболевание, а следовательно, без возбудителя нет и инфекции.

В настоящее время разработаны патогенетически обоснованные алгоритмы консервативного лечения воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей. К патогенетическим методам лечения хронического цистита относят оперативное лечение, направленное на коррекцию анатомических изменений и устранение причин нарушения уродинамики.

При грубых гиперпластических изменениях тканей шейки мочевого пузыря необходимо проводить оперативное лечение, направленное на устранение обструкции и восстановление нормальной анатомии: меатотомию, ТУР шейки мочевого пузыря. Сочетание внутренней уретротомии и ТУР шейки мочевого пузыря перед началом медикаментозного лечения способствует улучшению его результатов. При наличии псевдополипоза шейки мочевого пузыря и проксимального отдела мочеиспускательного канала на фоне хронического цистита методом выбора считают трансуретральную электровапоризацию шейки мочевого пузыря и проксимальной части мочеиспускательного канала, устраняющую причину заболевания и являющуюся важнейшей составляющей комплексной терапии, позволившей увеличить эффективность лечения в 1,98 раз.

При обнаружении дистопии мочеиспускательного канала рекомендована оперативная коррекция расположения мочеиспускательного канала в объёме транспозиции мочеиспускательного канала и рассечения уретрогименальных спаек.

Этиологическим лечением цистита считают антибактериальную терапию.

Выбор антимикробного препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования. Если при остром неосложнённом

цистите предпочтение следует отдавать коротким курсам антибактериальной терапии (3-5-дневным), то при хроническом рецидивирующем заболевании для полной эрадикации возбудителя продолжительность антибиотикотерапии должна составлять не менее 7-10 дней.

Согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей к препаратам стандартной эмпирической антибактериальной терапии взрослых небеременных женщин с острым циститом относят ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) или триметоприм (при отсутствии резистентности более 10-20% в регионе). При наличии устойчивости к указанным средствам препаратами выбора считают фторхинолоны для приёма внутрь, назначаемые в течение трёх дней, нитрофурантоин (в течение семи дней), фосфомицин и трометамол (в дозе 3 г однократно). Детям назначают ингибиторозащищённые пенициллины и цефалоспорины первого-третьего поколения (внутри), беременным - цефалоспорины первого-третьего поколения, фосфомицин трометамол (однократно), нитрофурантоин (во II триместре беременности). Все указанные препараты в амбулаторных условиях назначают внутрь. При рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей антибактериальную терапию назначают с учётом выделенного при бактериологическом исследовании возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.

В международном исследовании ARESC к препаратам, чувствительность возбудителей к которым составляет более 90%, относят фосфомицин, трометамол, нитрофурантоин и ципрофлоксацин. Таким образом, по данным последних исследований, для эмпирической терапии применяют фосфомицин и трометамол в дозе 3 г.

нитрофурантоин (в течение пяти дней), фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин в течение трёх дней). Системные фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин) считают препаратами выбора при лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Они обладают очень высокой активностью в отношении *E. coli* и других грамотрицательных возбудителей урологических инфекций, создают высокую концентрацию в тканях и сыворотке крови.

В исследованиях UTIAP-1 и UTIAP-11 (2004), проведённых в России, обнаружена высокая резистентность *E. coli* к ампициллину и ко-тримоксазолу, что не позволяет рекомендовать эти препараты для лечения инфекций мочевыводящих путей. Применение ко-тримоксазола считают допустимым только в тех регионах, где частота устойчивости *E. coli* не превышает 20%. Если сведения о локальной резистентности к антибиотикам отсутствуют, то применять препарат не следует.

При обнаружении ИППП назначают курс антибактериальной терапии с включением макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов, направленный на эрадикацию возбудителя. В дальнейшем проводят контрольное бактериологическое исследование.

Несмотря на применение современных антибактериальных и химиотерапевтических препаратов, позволяющих быстро и эффективно купировать рецидивы инфекций мочевыводящих путей, а также уменьшать их частоту с помощью назначения на длительный период низких профилактических доз лекарственных средств, противомикробная терапия ассоциирована с рядом проблем. Альтернативный подход к лечению инфекций мочевыводящих путей - стимуляция собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной микрофлоры, с помощью приёма внутрь иммунотерапевтических препаратов. Один из них - лиофилизированный белковый экстракт, полученный путём фракционирования щелочного гидролизата некоторых штаммов *E. coli*. Лизат бактерий *E. coli* (уро-Ваксом) выпускают в капсулах, каждая из которых содержит 6 мг стандартизированных фракций. Стимуляция неспецифических иммунных защитных механизмов с помощью этого средства - приемлемая альтернатива, столь же эффективная, как и низкодозовая длительная химиопрофилактика, которую считают общепринятым методом предупреждения инфекций мочевыводящих путей. Препарат применяют по одной капсуле в сутки натощак в течение 3 мес, затем - по одной капсуле в сутки натощак в течение 10 дней каждого месяца (продолжительность курса - 6 мес). Приём препарата рекомендован после проведения специфической терапии.

В лечении хронического рецидивирующего цистита заслуживает внимания применение поливалентных бактериофагов, что особенно актуально для пациентов с поливалентной аллергией к антибактериальным препаратам или наличием полирезистентных возбудителей. Несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых исследований применения пиобактериофагов, клиническая эффективность указанных лекарственных средств не вызывает сомнений.

Растительные диуретики используют в качестве метода профилактики рецидивов инфекций мочевыводящих путей и на этапе амбулаторного долечивания. Канефрон Н (Бионорика АГ, Германия), капли для приёма внутрь во флаконах по 100 мл и драже по 60 шт. в упаковке.

Наряду с общими методами лечения можно проводить инстилляции суспензией гидрокортизона, гепарина натрия и других мукополисахаридов, сходных по структуре с гликозаминогликанами стенки мочевого пузыря, способствующих восстановлению её целостности и стабилизирующих тучные клетки.

Принципы лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

Пациенткам с часто рецидивирующими НИМП (более двух обострений в течение 6 мес и более трёх обострений в течение одного года) назначают профилактическое лечение. Существует четыре основных подхода к проведению профилактической антибактериальной терапии НИМП.

- Продолжительный профилактический приём низких доз одного из фторхинолонов (норфлоксацин по 200 мг, ципрофлоксацин по 125 мг, пефлоксацин по 800 мг/нед), или нитрофурантоина (по 50-100 мг), или ко-тримоксазола (по 240 мг), или фосфомицина и трометамола (по 3 г) каждые десять дней в течение 3 мес. Во время беременности назначают цефалексин (по 125 мг/сут) или цефаклор (по 250 мг/сут).
- Пациентам с рецидивами НИМП, связанными с половым актом, рекомендован приём препарата после коитуса. При таком режиме профилактики уменьшается доза препарата, частота развития нежелательных реакций, селекция резистентных штаммов.
- Пациентам с редкими рецидивами НИМП, не имеющими возможности обратиться к врачу, можно рекомендовать самостоятельный приём антибактериального препарата. Для подтверждения элиминации возбудителя желательно провести бактериологическое исследование мочи через 1-2 нед после окончания приёма лекарственного средства.
- Женщинам в постменопаузальном периоде при отсутствии противопоказаний (наличие гормонально-зависимых опухолей) рекомендовано периуретральное или интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены. Лечение этой группы пациенток должно включать применение местных гормональных препаратов (после исключения гормонально-зависимых опухолей внутренних половых органов), например эстриола (per vaginum), для нормализации эстрогенового фона. Свечи или крем назначают ежедневно в течение нед, затем - по одной свече на ночь через день в течение недели, с последующим переходом на поддерживающий курс (два раза в неделю в течение длительного времени - от года и более). Для своевременной диагностики гормонально-активных заболеваний внутренних половых органов проводят динамическое наблюдение.
- Строгое соблюдение показаний к инвазивным урологическим манипуляциям и обязательное применение антибиотикопрофилактики перед их проведением.
- Медикаментозная посткоитальная профилактика цистита эффективна при исключении таких факторов риска, как ИППП, воспалительные заболевания половых органов, аномалии расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Хронический цистит редко бывает самостоятельным заболеванием. Именно поэтому необходим комплексный подход к диагностике (с установлением причины развития заболевания), лечению (должно быть этиологическим и патогенетическим) и профилактике.

Лейкоплакия - белесоватые пятна на видимых слизистых оболочках (полости рта, мочевых органов, шейки матки и др.). При морфологическом исследовании участков лейкоплакии обнаруживают метаплазию переходного эпителия в многослойный плоский (иногда с ороговением). С момента первого описания лейкоплакии мочевого пузыря были предложены разнообразные теории её возникновения: дефекты эмбрионального развития, влияние специфической инфекции (туберкулёза, сифилиса), недостаточности витамина А. В настоящее время эти предположения опровергнуты. Долгое время была принята воспалительная теория возникновения лейкоплакии мочевого пузыря, в пользу которой высказывался П.А. Герцен (1910). Однако в работах зарубежных морфологов показано, что метаплазия эпителия сопровождается отёком подлежащей ткани и вазодилатацией, но невыраженным воспалением. По аналогии с поражением других локализаций лейкоплакию мочевого пузыря многие авторы рассматривали как предраковое состояние. Между тем нет ни одного достоверного наблюдения перехода лейкоплакии мочевого пузыря в рак. В свете современных исследований лейкоплакия - патологический процесс, характеризующийся нарушением основных функций многослойного плоского эпителия (отсутствие гликогенообразования и возникновение ороговения, отсутствующих в норме).

Выше были приведены данные, подтверждающие роль урогенитальных инфекций (*Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex I, II*) в этиологии уретритов и циститов у женщин. В то же время показано, что возбудители урогенитальных инфекций вызывают необычное воспалительное повреждение тканей мочевого тракта, отличное от такового при воздействии неспецифической микрофлоры (*E. coli* и др.). В научных работах показано, что в ответ на проникновение инфекции в уротелии постоянно возникают различные формы дистрофического повреждения: вакуольная, баллонизирующая и ретикулярная дистрофия клеток шиповатого слоя, мелкие очаги акантолиза с образованием спонгиозных везикул. Очаги плоскоклеточной метаплазии часто сочетаются с переходным эпителием без признаков пролиферации, но чаще – с гиперплазированным уротелием. В пролиферирующем и непролиферирующем переходном эпителии наблюдают разобщение и десквамацию зонтичных клеток поверхностного слоя. Показано, что у пациенток со стойкой дизурией и urgenностью с или без бактериурии при цистоскопии с биопсией обнаруживают плоскоклеточную метаплазию с

подслизистым фиброзом разной степени выраженности. Интересно, что при выраженных морфологических изменениях бактериурия отсутствовала. Инфекция - этиологический фактор повреждения уротелия и формирования метаплазии, в то время как дальнейшая альтерация происходит независимо от неё и приводит к стойкой дизурии. У пациенток с плоскоклеточной метаплазией отмечена повышенная проницаемость эпителия, невозможна адаптивная перестройка уротелия при физиологическом наполнении мочевого пузыря, что приводит к диффузии компонентов мочи в интерстиций и развитию учащённого болезненного мочеиспускания, возникновению болей над лоном, в мочеиспускательном канале и др. Основным этапом патогенеза лейкоплакии мочевого пузыря считают разрушение нормального гликозаминогликанового слоя стенки мочевого пузыря под воздействием урогенитальных инфекций. Даже при эрадикации возбудителя после курса специфической антибактериальной терапии клинические симптомы сохраняются.

Таким образом, учитывая всё возрастающий удельный вес первичных НИМП и хронических процессов с частыми рецидивами в структуре воспалительных урологических заболеваний, протекающих на фоне бессимптомного течения урогенитальной инфекции, этиологическая роль последней в патогенезе НИМП требует дальнейшего изучения и выработки тактики лечения этой категории больных.

По некоторым данным, за период с 2005 по 2007 гг. было обследовано 70 пациенток в возрасте от 16 до 40 лет с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и стойкой дизурией. Всем был проведён общий анализ и бактериологическое исследование мочи. Для диагностики ИППП выполнено исследование с помощью ПЦР серологической диагностики в двух биотопах - из цервикального и моче-испускательного каналов. Всем пациенткам проведён влагалищный осмотр и тест O'Donnel. 54 женщинам с длительностью заболевания более двух лет выполнена цистоскопия. Рост микрофлоры при бактериологическом исследовании мочи обнаружили у 44 (63%) пациенток, при этом *E. coli* выделили в 30 (43%) образцах. Наличие возбудителей ИППП методом ПЦР обнаружили у 51 (73%) пациентки: *Ureaplasma urealyticum* (биовар Parvo) - у 24 (34%), *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex I, II* типа - у 16 (23%); у остальных пациенток обнаружили смешанную инфекцию. При влагалищном осмотре у 24 женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей выявили влагалищную эктопию наружного отверстия мочеиспускательного канала. Среди пациенток, которым проведена цистоскопия (54), у 26 диагностировали лейкоплакию шейки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника с морфологической картиной плоскоклеточной метаплазии эпителия и разрушения гликозаминогликанового слоя. У двух женщин обнаружили

плоскоклеточную папиллому, у трёх обследованных - псевдополипов шейки мочевого пузыря.

Несмотря на то что эндоскопическая картина лейкоплакии мочевого пузыря весьма характерна (картина "тающего снега"), необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Дифференциальную диагностику следует проводить с плоскоклеточной папилломой и в редких случаях с раком мочевого пузыря.

После морфологического подтверждения диагноза возможно проведение лечения. Патогенетически обоснованным лечением лейкоплакии считают эрадикацию возбудителей ИППП.

К сожалению, только при использовании антибактериальной терапии восстановление повреждённого уротелия и регресс клинической картины не происходит. Вероятно, необходимо продолжение лечения, направленного на восстановление разрушенного гликозаминогликанового слоя. В настоящее время проходят клинические исследования по внутривезикулярному введению экзогенных аналогов гликозаминогликанов (гепарина натрия, гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата, пентозана полисульфата натрия и др.) этой категории больных. Предварительные данные демонстрируют высокую эффективность этого метода лечения. ТУР выполняют только при неэффективности проводимого лечения или при наличии псевдополипов.

Лечение рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей:

Патогенетическое

- Посткоитальная профилактика.
- Лечение воспалительных и дисбиотических гинекологических заболеваний
- Коррекция гигиенических и сексуальных факторов.
- Коррекция иммунных нарушений. Применяют неспецифические иммуномодуляторы (диоксометилтетрагидропиримидин по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 20-40 дней).
- Местное лечение. Внутривезикулярные вливания мукополисахаридов (по 25 000 ЕД гепарина натрия однократно в сутки в течение 10 дней), структурно сходных с гликозаминогликанами стенки мочевого пузыря, способствующих восстановлению её целостности и стабилизирующих тучные клетки.
- Диуретики и препараты комплексного действия растительного происхождения (Канефрон Н[®]) используют в качестве метода профилактики рецидивов инфекции мочевыводящих путей и на этапе амбулаторного долечивания.

Этиологическое - антибактериальная терапия.

- Длительность до 7-10 дней.
- Выбирать препарат необходимо с учётом чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам.
- Назначают антибиотики с бактерицидным действием:

-при неосложнённых инфекциях нижних мочевых путей (в случае исключения ИППП) применяют фосфомицин, триметамол, фторхинолоны (норфлоксацин), нитрофурантоин;

-при наличии ИППП препаратами выбора считают макролиды (джозамицин, азитромицин, mideкамицин), тетрациклины (доксциклин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин).

- Противовирусное лечение при обнаружении генитального герпеса: ацикловир, валацикловир, фамцикловир.
- Иммунобиотерапия уро-ваксом.

Интерстициальный цистит

ИЦ - клинический синдром, основными симптомами которого считают хроническую тазовую боль, учащённое болезненное мочеиспускание, императивные позывы и ноктурию (при наличии стерильной мочи). У большинства больных, при отсутствии характерной для этого заболевания гуннеровской язвы, это диагноз исключения.

Боли в области малого таза и учащённое мочеиспускание (до ста раз в сутки без наличия инконтиненции) сохраняются и в ночное время, что приводит к социальной дезадаптации больных: 60% пациентов избегают сексуальных отношений; количество самоубийств среди больных в два раза выше, чем в популяции.

ИЦ - одна из причин хронической тазовой боли у женщин и хронического абактериального простатита или простатодинии у мужчин.

Принята многофакторная теория изменений стенки мочевого пузыря у больных с ИЦ, которые включают изменения поверхности уротелия и экстрацеллюлярного матрикса, увеличение проницаемости уротелия, влияние тучных клеток и изменение афферентной иннервации стенки мочевого пузыря (нейроиммунный механизм).

Основные этапы диагностики: анализ жалоб пациентов (включая различные виды опросников - Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale, данных осмотра, цистоскопии (наличие гуннеровской язвы, гломеруляций; и УДИ, калиевый тест, исключение других заболеваний

нижних мочевыводящих путей, протекающих со сходной клинической картиной.

По данным цистоскопической картины выделяют две формы интерстициального цистита: язвенную (развитие гуннеровской язвы), наблюдаемую в 6-20% случаев, и неязвенную, которую обнаруживают гораздо чаще.

Как было указано выше, одной из теорий развития ИЦ считают поражение гликозаминогликанового слоя. Используемый в диагностике этого заболевания калиевый тест указывает на наличие повышенной проницаемости уротелия для калия, что, в свою очередь, приводит к возникновению выраженных болей в мочевом пузыре при его введении. Следует отметить, что этот тест обладает невысокой специфичностью, и отрицательный результат не исключает наличия у пациента ИЦ.

В связи с интермиттирующим и прогрессивным нарастанием признаков заболевания, а также неспецифичностью симптомов, которые могут быть обусловлены другими гинекологическими и урологическими заболеваниями, диагностировать ИЦ достаточно сложно.

К факторам риска развития ИЦ относят оперативные вмешательства в хирургии, гинекологии, акушерстве, спастический колит, синдром раздражённой толстой кишки, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, аллергические реакции на медикаменты, аутоиммунные и некоторые другие заболевания.

Таким образом, несмотря на многообразие теорий развития ИЦ (нарушения проницаемости клеток уротелия, аутоиммунные механизмы, генетическую предрасположенность, нейрогенные и гормональные факторы или воздействие токсических агентов), его этиология и патогенез неизвестны. В связи с этим лечение этой категории больных представляется сложной задачей, и из множества препаратов, применяемых при лечении заболевания, ни один не обладает 100% эффективно.

Принципы лечения ИЦ:

- восстановление целостности уротелия
- снижение нейрогенной активации;
- подавление каскада аллергических реакций.

По механизму действия основные виды консервативного лечения ИЦ разделены на три категории:

- препараты, прямо или косвенно изменяющие нервную функцию: наркотические или ненаркотические анальгетики, антидепрессанты,

антигистаминные, противовоспалительные, антихолинергические средства, спазмолитики;

- цитодеструктивные методы, разрушающие зонтичные клетки мочевого пузыря и приводящие к ремиссии после их регенерации: гидробуживание мочевого пузыря, инстилляцией диметилсульфоксида, нитрата серебра.
- цитопротективные методы, защищающие и восстанавливающие слой муцина в мочевом пузыре. К этим препаратам относят полисахариды: гепарин натрия, пентозана полисульфат натрия и, возможно, гиалуроновую кислоту.

Применение антигистаминных препаратов

Гидроксизин - антагонист трициклического пиперазин-гистаминового-1-рецептора. Т.С. Theoharides и соавт. впервые указали на эффективность его применения в дозе 25-75 мг в день.

Циметидин - блокатор H₂-рецепторов. Клиническая эффективность циметидина (по 400 мг два раза в сутки). Получено достоверное уменьшение выраженности клинической картины в группе пациентов, получавших лечение (с 19,7 до 11,3) по сравнению с плацебо (19,4 до 18,7). Боль над лоном и ноктурия - симптомы, регрессия которых наступила у большинства больных.

Следует отметить, что при проведении биопсии до и после лечения антигистаминными препаратами изменений слизистой оболочки мочевого пузыря обнаружено не было, поэтому механизм действия этих препаратов остается неясным.

Применение антидепрессантов

Амитриптилин - трициклический антидепрессант, влияющий на центральную и периферическую антихолинергическую активность, обладающий антигистаминовым, седативным эффектом и ингибирующий обратный захват серотонина и норадреналина.

Амитриптилин обладает выраженным анальгезирующим эффектом в рекомендуемой дозе 75 мг (25-100 мг). Она ниже, чем доза, применяемая при лечении депрессии (150-300 мг). Регресс клинических симптомов развивается достаточно быстро - через 1-7 дней после начала приёма препарата. Применение дозы свыше 100 мг ассоциировано с риском развития внезапной коронарной смерти.

Гликозаминогликановый слой - часть здоровой уротелиальной клетки, препятствующая повреждению последней различными агентами, в том числе и инфекционными. Одна из гипотез развития ИЦ состоит в повреждении

гликозаминогликанового слоя и диффузии повреждающих агентов в стенку мочевого пузыря.

Пентозана полисульфат натрия - синтетический мукополисахарид, выпускаемый в форме для приёма внутрь. Его действие состоит в коррекции дефектов гликозаминогликанового слоя. Применяют по 150-200 мг два раза в день. В плацебоконтролируемых исследованиях отмечено урежение мочеиспускания, уменьшение его ургентности, но не ноктурии. Nickel и соавт., применяя различные дозы препарата, доказали, что их увеличение не приводит к более значимому улучшению качества жизни больного. Определённое значение имеет длительность применения препарата. Назначение пентозана полисульфата натрия более целесообразно при неязвенных формах ИЦ.

Побочные эффекты применения препарата в дозе 100 мг три раза в день наблюдают достаточно редко (менее 4% больных). Среди них можно отметить обратимую алопецию, диарею, тошноту и сыпь. Очень редко возникает кровоточивость. Учитывая, что препарат *in vitro* усиливает пролиферацию клеток рака молочной железы MCF-7, его следует с осторожностью назначать пациенткам с высоким риском развития этой опухоли и женщинам в пременопаузальном возрасте.

К другим препаратам для приёма внутрь, когда-либо используемым в лечении ИЦ, относят нифедипин, мизопростол, метотрексат, монтелукаст, преднизолон, циклоспорин. Однако группы пациентов, принимающих препараты, относительно невелики (от 9 до 37 больных), и эффективность этих средств статистически не доказана.

По мнению L. Parsons (2003), лечение ИЦ при использовании следующих препаратов может быть успешным у 90% больных:

- пентозана полисульфат натрия (внутри) по 300-900 мг/сут или гепарин натрия (внутрипузырно) по 40 тыс. МЕ в 8 мл 1% лидокаина и 3 мл изотонического раствора хлорида натрия;
- гидроксизин по 25 мг на ночь (по 50-100 мг - весной и осенью);
- амитриптилин по 25 мг на ночь (по 50 мг через 4-8 нед) или флуоксетин по 10-20 мг/сут.

Гепарин натрия. Учитывая, что повреждение гликозаминогликанового слоя - один из факторов развития ИЦ, гепарин натрия применяют в качестве аналога мукополисахаридного слоя. Кроме того, он обладает противовоспалительным эффектом, ингибирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов и гладкой мускулатуры. Parsons и соавт. указывают на эффективность введения 10 тыс. МЕ гепарина натрия 3 раза в нед в течение 3 мес у 56% больных; ремиссия сохранялась в течение 6-12 мес (у 50% больных).

Применение гепарина натрия после курса внутрипузырного введения диметилсульфоксида считают эффективным методом лечения. Хорошие результаты получены при внутрипузырном введении гепарина натрия с гидрокортизоном в сочетании с оксибутинином и толтероидом. Эффективность метода составила 73%.

Гиалуроновая кислота - компонент гликозаминогликанового слоя, содержащийся в высокой концентрации в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначенный для защиты его стенки от раздражающих компонентов мочи. Кроме того, гиалуроновая кислота связывает свободные радикалы и выступает в качестве иммуномодулятора. Morales и соавт. исследовали эффективность внутрипузырного введения гиалуроновой кислоты (1 раз в нед по 40 мг в течение 4 нед). Улучшение определялось как уменьшение выраженности симптомов более чем на 50%. Эффективность использования возросла с 56% после введения в течение 4 нед до 71% после применения на протяжении 12 нед. Эффект сохранялся в течение 20 нед. Признаков токсичности препарата обнаружено не было.

Диметилсульфоксид - эффект препарата основан на повышении проницаемости мембран, противовоспалительном и анальгезирующем действии. Кроме того, он способствует диссолюции коллагена, расслаблению мышечной стенки, выбросу гистамина тучными клетками.

Язвенная форма ИЦ. Язвы - трещины, нередко покрытые фибрином, проникающие в lamina propria, но не глубже мышечного слоя. Вокруг язвы возникает воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток. Язвенные поражения мочевого пузыря при ИЦ необходимо дифференцировать с лучевыми поражениями, туберкулёзом и опухолями мочевого пузыря и органов малого таза.

Только наличие гуннеровской язвы мочевого пузыря считают показанием к эндоскопическому лечению (ТУР, коагуляции, трансуретральной лазерной резекции). При снижении ёмкости мочевого пузыря, сопровождающейся нарушениями уродинамики ВМП, выполняют различные виды аугментационных кишечных пластик или цистэктомии с заместительной пластикой мочевого пузыря.

Результатами многоцентровых исследований доказано, что монотерапию нельзя использовать при лечении ИЦ (синдрома болезненного мочевого пузыря). Успешной может быть только комплексная терапия, основанная на учёте индивидуальных особенностей пациента, применении препаратов с доказанной эффективностью, воздействующих на известные звенья патогенеза болезни. Таким образом, несмотря на многообразие препаратов, применяемых для лечения ИЦ, ни один из них нельзя считать

полностью эффективным. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для решения вопроса о целесообразности использования того или иного метода лечения.

Профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

Профилактика рецидивирующих ИМВП включает информацию по избеганию факторов риска, не антибактериальные мероприятия и антибактериальную профилактику. Рекомендуется соблюдать именно такой порядок профилактических мер, а также выявлять и устранять любые урологические факторы риска. Большой объем остаточной мочи требует коррекции, при необходимости с помощью чистой периодической катетеризации мочевого пузыря.

Изменение образа жизни

Перед началом длительной антибактериальной профилактики рекомендуется информировать женщин о поведенческих мероприятиях и мерах личной гигиены, связанных с повышением риска рецидива ИМВП (недостаточное употребление жидкости, отсроченное мочеиспускание после полового акта, подмывание после акта дефекации сзади спереди, спринцевание и ношение тугого синтетического нижнего белья).

Неантибактериальная профилактика

Гормональная терапия

В четырех метаанализах показано, что топическая терапия эстрогенами в виде крема или pessaria связана с тенденцией к профилактике ИМВП. Во всех исследованиях эффективность эстрогенов была выше, чем у плацебо, но уступала показателям для антибактериальной терапии. Благодаря фармакокинетике, к побочным эффектам относятся местное раздражение и кровотечение легкой степени; системные эффекты отсутствуют. Применение пероральных эстрогенов не превосходит по эффективности плацебо для профилактики рецидивирующих ИМВП. Более того, они имеют неблагоприятный профиль системных побочных эффектов.

Профилактика иммуноактивными препаратами

В ряде метаанализов и систематических обзоров, проведенных по 9 РКИ, показана эффективность и безопасность ОМ-89 (Уро-Ваксома) для профилактики рецидивирующих ИМВП по сравнению с плацебо при коротком наблюдении (до 6 месяцев). По данным метаанализа трех небольших РКИ, вагинальные свечи, содержащие 10 уропатогенов, нейтрализованных при высокой температуре, снижают риск рецидива ИМВП по сравнению с

плацебо. При этом буст-терапия увеличивает выраженность профилактического эффекта.

Профилактика D-маннозой

В метаанализе, включавшем одно РКИ, одно РКИ с переходом между группами и одно проспективное когортное исследование (n = 390), показано, что D-манноза превосходит по эффективности плацебо в профилактике рецидивирующих ИМВП и сопоставима с антибактериальной профилактикой. В другом систематическом обзоре авторы пришли к выводу о положительном влиянии D-маннозы при ИМВП, но для подтверждения этих данных требуются дополнительные исследования.

Внутрипузырные инстилляци

Внутрипузырные инстилляци гиалуроновой кислоты (ГК) и хондроитин сульфата (ХС) используют для восстановления гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, постлучевого цистита и для профилактики рецидивирующих ИМВП.

Антибактериальная профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

Постоянная профилактика низкими дозами антибиотиков и посткоитальная профилактика. Опубликовано четыре метаанализа, ряд систематических анализов и рекомендации. Авторы всех доступных метаанализов пришли к выводу, что антибактериальная профилактика наиболее эффективна против рецидивов ИМВП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Антибактериальная профилактика может проводиться в течение длительного периода времени или после полового акта. Эффективность обоих подходов сопоставима. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальной длительности антибактериальной профилактики, поскольку в исследованиях длительность наблюдения составила от 3 до 12 месяцев. После прекращения терапии наблюдается тенденция к рецидиву ИМВП, особенно у пациенток с тремя или более рецидивами в год. Посткоитальная антибактериальная профилактика показана только после консультирования и поведенческой терапии, когда другие методы лечения неэффективны. Различия в показателях между различными антибиотиками не достигли статистического различия. Выбор препарата должен зависеть от местных показателей резистентности. Режимы

включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг 1 раз в сутки, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности – цефалексин 125 мг.

Посткоитальная профилактика для снижения риска рецидива показана беременным женщинам с частыми обострениями ИМВП до беременности.

Список используемой литературы:

1. Лопаткин, Н. А. Урология / под ред. Н. А. Лопаткина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1024 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-2759-0. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427590.html>
2. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
3. Епифанов, В. А. Медицинская реабилитация при заболеваниях и повреждениях органов мочевого выделения / Епифанов В. А. , Корчажкина Н. Б. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 528 с. - ISBN 978-5-9704-5267-7. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452677.html>
4. Информация для пациентов (заболевания) / Коллектив авторов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0600V3.html>
5. Аляев, Ю. Г. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 480 с. - ISBN 978-5-9704-3126-9. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431269.html>