

# Интерстициальный цистит: дискуссия о патогенезе, диагностике и лечении. Часть 1 – патогенез

Я.Б. Миркин, А.В. Карапетян, С.Ю. Шумов

ММЦ «УРО-ПРО», г. Краснодар

## Сведения об авторах:

Миркин Я.Б. – заведующий отделением урогинекологии и нейроурологии ММЦ «УРО-ПРО», г. Краснодар, [mirkom@yandex.ru](mailto:mirkom@yandex.ru)

Mirkin Ya.B. – the head of the department of urogynecology and neurology MMC "URO-PRO", Krasnodar, [mirkom@yandex.ru](mailto:mirkom@yandex.ru)

Карапетян А.В. – генеральный директор ММЦ «УРО-ПРО», г.Краснодар, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

Karapetyan A.V. – General Director of the MMC "URO-PRO", Krasnodar, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

Шумов С.Ю. – директор МЦ «УРО-ПРО», г.Краснодар, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

Shumov S.Yu. – Director of the MMC «URO-PRO», Krasnodar, [krasnodar1@upclinic.ru](mailto:krasnodar1@upclinic.ru)

**И**нтерстициальный цистит (ИЦ) или, согласно определениям ICS и ESSIC, – синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) – заболевание, которое крайне редко приводит к смертельному исходу (в основном, вследствие осложнений), однако его влияние на качество жизни трудно переоценить – оно служит причиной резкого снижения социальной адаптации и фактически инвалидности. У 11% пациентов с ИЦ имеются суицидальные тенденции [1].

Ранее считалось, что ИЦ/СБМП является достаточно редким заболеванием, однако в последние годы количество пациентов с симптомами ИЦ драматически увеличилось. Исследование эпидемиологии ИЦ в США, выполненное J. Clemens и соавт. демонстрирует цифру 197 пациентов на 100 000 женщин [2]. С.А. Jones в 1997 опубликовал данные опроса женщин в США, согласно которым распространенность ИЦ в этой стране составляет 510/100 000 женщин [3]. Разумеется, невозможно поставить диагноз ИЦ всему количеству указанных пациентов, поскольку для этого требуется правильно выполненная цистоскопия и качественное патоморфологическое исследование биоптата, но диагноз «Синдром болезненного мочевого пузыря» будет вполне правомерен [4].

Продолжительное время ИЦ считался диагнозом исключения, т.е. для постановки диагноза требовалось исключить все возможные заболевания со схожей симптоматикой, и при их отсутствии установить диагноз ИЦ.

Затем группа экспертов из ESSIC разработала диагностические критерии ИЦ, которые включали в себя наличие гломеруляций при цистоскопии с гидробуживанием мочевого пузыря и/или Гуннеровского поражения, а также повышенного числа тучных клеток и/или подслизистого фиброза при патоморфологическом исследовании [4]. В дальнейшем было принято решение ввести термин «Синдром болезненного мочевого пузыря», диагностика которого основывалась на соответствующих симптомах – боль над лоном, связанная с наполнением мочевого пузыря, поллакиурия и ноктурия при отсутствии явной урологической патологии [5]. Отличие СБМП от ИЦ заключается в том, что диагноз СБМП может быть поставлен при отсутствии цистоскопических и морфологических исследований, на основании присутствующего ИЦ симптомокомплекса [6]. В настоящее время применимы оба термина – ИЦ и СБМП – однако диагноз ИЦ требует более строгих критериев.

## МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ИЦ/СБМП

Патогенез ИЦ/СБМП все еще не вполне ясен, однако концепция, согласно которой вся цепь событий, приводящих к возникновению ИЦ, происходит только в уротелии, безвозвратно канула в прошлое. ИЦ/СБМП в большинстве случаев является полиорганным заболеванием, в патогенез которого вовлечены мочевой пузырь, органы малого таза, мышцы тазового

дна и промежности, центральная нервная система (ЦНС). Процессы, протекающие в уротелии, играют значительную роль в патогенезе ИЦ. Представление о том, что уротелий является просто барьером между мочой и более глубокими слоями стенки мочевого пузыря, потеряло актуальность. На данный момент известно, что уротелий представляет собой специализированную ткань, которая комплексно регулирует функции мочевого пузыря, обладает секреторной и рецепторной функциями и играет фундаментальную и активную роль в патогенезе различных форм цистита и симптомов нижних мочевых путей [7]. Тем не менее, барьерная функция уротелия является самой важной из всех.

С анатомической точки зрения, мочевой пузырь представляет собой полый сферический орган, стенка которого состоит (снаружи кнутри) из серозного, мышечного, подслизистого, слизистого слоев и собственной пластинки. В эту структуру встроены кровеносные сосуды, нервные окончания (сенсорные и моторные), компоненты иммунной системы. Слой эпителиальных клеток (уротелий) расположен поверх собственной пластинки и покрывает внутреннюю поверхность мочевого пузыря. В свою очередь, уротелий покрыт гликозаминогликановым слоем, позволяющим минимизировать повреждение мочевого пузыря вследствие воздействия компонентов мочи. Для выполнения этой функции, уротелий должен обладать следующими свойствами:

- **накопление мочи:** мочевого пузыря должен иметь возможность накопления и удержания различных объемов мочи, поддерживая при этом минимальное соотношение площади уротелия к объему мочи. Именно поэтому, наполненный мочевой пузырь представляет собой идеальную в геометрическом плане фигуру – сферу. Сфера обладает минимальной поверхностью, таким образом минимизируя возможность диффузии токсичных компонентов мочи в кровяное русло;

- **пассивная проницаемость:** за исключением активно транспортируемых молекул, уротелий должен быть непроницаем для всех, находящихся в моче веществ. Перемещение через эпителий происходит двумя параллельными путями – трансцеллюлярным и через межклеточное пространство (парацеллюлярный путь). Следовательно, клеточная мембрана и плотные контакты уротелия должны быть непроницаемы для всех компонентов мочи. Изменение свойств клеточной мембраны и/или плотных контактов может привести к изменению барьерной функции уротелия;

- **активный транспорт:** мочевого пузыря должен иметь возможность регулировать активный транспорт между полостью мочевого пузыря и кровотоком, а также в обратном направлении;

- **инертность:** вещества, в норме присутствующие в моче или крови не должны изменять пассивную проницаемость апикальной мембраны или плотных контактов.

Перед тем, как рассмотреть уротелий в свете вышеуказанных свойств, будет полезно описать структуру уротелия. Он представляет собой переходный эпителий, который полностью

возобновляется примерно за 3-6 месяцев, что было продемонстрировано в эксперименте на морских свинках. Интересен тот факт, что это самая низкая скорость возобновления среди всех эпителиальных тканей млекопитающих. В поперечном сечении уротелий состоит из трех слоев, причем у каждого есть свои особенности (рис.1)

Базальный слой состоит из клеток диаметром 5-10 мкм, промежуточный слой – 20 мкм и поверхностный слой, представленный зонтичными клетками, размер которых колеблется, в зависимости от степени растяжения 50-120 мкм. Зонтичные клетки связаны между собой т.н. плотными сочленениями. Поверхность зонтичных клеток покрыта толстым слоем гликопротеинов и протеогликанов, вместе формирующих гликозаминогликановый слой (ГАГ), который входит в состав гидрофильной слизистой оболочки и является барьером против токсичных субстанций мочи. Гликозаминогликаны также присутствуют в синовиальной жидкости сустава (гиалуроновая кислота) и в соединительной ткани (хондроитин). Между зонтичными клетками и гликозаминогликановым слоем расположен слой полигональных образований, выполненных из уроплакина [8].

Роль ГАГ-слоя активно изучается, так как экспериментальные данные показали, что его дефект может стать первым шагом к развитию хронического воспалительного процесса в мочевом пузыре [9].

Несмотря на наличие определенных данных, этиология хронического цистита по-прежнему остается неясной. Повреждение уротелия на данный момент считается основной причиной

возникновения приведенных нами патологий мочевого пузыря. Но что именно приводит к повреждению эпителия? Рассматривать в качестве фактора риска нужно не только бактериальную инфекцию, но и нейрогенное воспаление, дисфункцию тазового дна, лекарственные препараты (химиотерапия) и лучевую терапию. Также не стоит забывать и об аутоиммунном ответе, а при расспросе больного уточнить сведения о наличии травмы мочевого пузыря. Повреждение уротелия может иметь нейрогенную природу, что было продемонстрировано в эксперименте на мышцах – при пересечении спинного мозга у них наблюдалось быстрое развитие повреждения уротелия (рис. 2) [10].

При утечке компонентов мочи через травмированный уротелий в интерстиций стенки мочевого пузыря активируется каскад реакций, включающий в себя активацию С-волокон, тучных клеток и высвобождение гистамина и других нейропептидов.

Независимо от причины повреждения начинается воспалительный процесс, развивающийся всегда по одной и той же схеме. Уротелий утрачивает барьерную функцию защиты от субстанций, выделяющихся с мочой. Эти вещества вступают в контакт с субэпителиальными слоями, вызывая воспаление в субуротелии. Поскольку в этом слое расположены нервные сплетения, они вовлекаются в воспалительный процесс, что приводит к развитию соответствующей симптоматики: боли, поллакиурии, ургентным позывам и ноктурии. Кроме того, при длительном воздействии, происходит sensibilization нервных окончаний, [10]

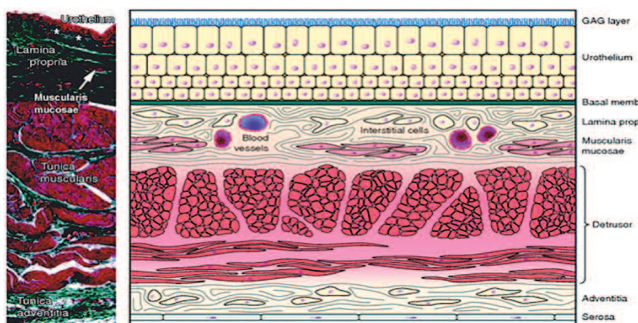


Рис. 1. Поперечное сечение уротелия

гликозаминогликановый (ГАГ) слой мочевого пузыря

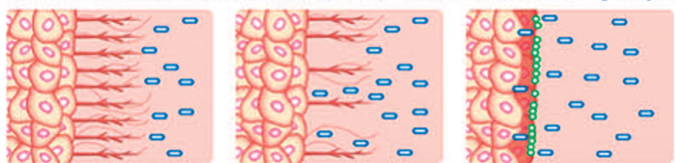


Рис. 2. При разрушенном гликозаминогликановом слое ионы калия проникают в подслизистый слой уротелия, вызывая деполяризацию нервных окончаний и соответственно, боль, поллакиурию и ургентные позывы. Восстановление ГАГ-слоя уротелия при помощи внутрипузырных инстилляций и/или перорального приема гликозаминогликанов предотвращает воздействие агрессивных компонентов мочи на нервные окончания.

то есть снижается порог их реагирования на различную стимуляцию (рис. 3).

Предполагается, что из-за снижения продукции ГАГ уротелий становится более проницаемым, усугубляется первичное повреждение. Именно на это звено патогенеза направлена терапия, оказывающая влияние на восстановление ГАГ-слоя. В ответ на усугубляющееся повреждение уротелий запускает процесс репарации путем секреции различных факторов роста, но неразрешенное, не до конца вылеченное воспаление блокирует эту реакцию путем секреции антипролиферативного фактора, который повышен у больных ИЦ. Кроме того, секреция простагландина E2, способствующего восстановлению уротелия, существенно снижается или даже отсутствует у пациентов с интерстициальным циститом и синдромом болезненного мочевого пузыря. Значительную роль в развитии воспаления играют тучные клетки, которые экскретируют цитокины (ФНО, ИЛ-4, ИЛ-15, ИЛ-8, ИЛ-6), факторы роста (ФРН и пр.) [11,12].

## СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Стоит обратить особое внимание на то, что в рецепторной активности периферических органов и нервной ткани происходят некоторые изменения, активирующие нейроны в центральной нервной системе (ЦНС), т.н. централизация боли, и при длительном течении процесса вероятность развития хронической нейропатической боли значительно возрастает. Такой ход событий вполне объясняет, почему несвоевременная терапия не работает и

состояние переходит в хроническую форму, т.е. наступает момент, когда терапия, направленная на уротелий, перестает быть эффективной.

Повреждение уротелия вызывает активацию С-волокон, приводя к сокращению гладкой мускулатуры, нейрогенному воспалению и гиперчувствительности нервных окончаний. Клинически этот комплекс реакций проявляется частыми императивными позывами и хронической тазовой болью – отличительные особенности синдрома болезненного мочевого пузыря и/или синдрома гиперактивного мочевого пузыря.

Нейрогенное воспаление – результат патологической активации первичных чувствительных нервов (С-волокон), которые подразделяются на афферентные и эфферентные. Афферентные волокна отвечают за передачу болевого сигнала, модуляцию кардиоваскулярного рефлекса и контролируют рефлекс мочеиспускания, в то время как эфферентные – напрямую связаны с высвобождением субстанции Р, кальцитонин ген связанного пептида и тахикининов, вызывающих характерное для синдрома гиперактивного мочевого пузыря сокращение гладких мышечных волокон. Эфферентные волокна также отвечают за миграцию иммунных клеток, дегрануляцию тучных клеток и петехиальные кровоизлияния, способствующие усилению боли. Предполагают, что нейрогенное воспаление является источником той висцеральной гиперчувствительности, которая приводит к развитию хронической тазовой боли. Это позволяет сделать вывод о том, что чаще всего возникновение синдрома болезненного мочевого пузыря об-

условлено не только воспалительным процессом, но и гиперчувствительностью, которая проявляется аллодинией (неадекватный болевой ответ на нормальную стимуляцию) и гипералгезией (аномальный увеличенный ответ на болевой стимул средней степени). В свою очередь, стимулированные периферические ноцицепторы посылают в ЦНС афферентную импульсацию приводя в действие центральные механизмы, которые усиливают и закрепляют эффект периферической сенсibilизации (рис. 4).

Функция афферентных нервных волокон реализуется через рецепторный аппарат уротелия. Роль различных типов нервных волокон и рецепторов представляется следующей:

A-лямбда волокна ассоциированы с механорецепторами, при давлении в мочевом пузыре менее 5-15 мм рт. ст. они неактивны, т.е. позыв на мочеиспускание отсутствует, но при достижении определенного порога A-лямбда волокна непрерывно генерируют импульсы, кодирующие ощущение давления в мочевом пузыре, они отвечают за ощущение позыва на мочеиспускание, однако при повышении давления более 30 мм рт.ст. они начинают генерировать импульсы, кодирующие ощущение боли [13]. Кроме того, A-лямбда волокна и ассоциированные рецепторы могут сенсibilizироваться и кодировать болевые импульсы. То есть в некоторых случаях, играть роль ноцицепторов. Лигандом этих пуринергических (P2X, P2Y) рецепторов является аденозинтрифосфат (АТФ). Чувство давления при наполнении мочевого пузыря прямо коррелирует с уровнем АТФ и наибольший уровень АТФ определяется в момент мочеиспускания. АТФ

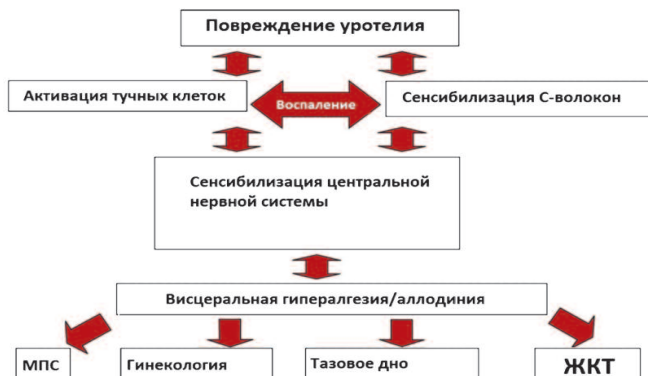


Рис. 3. Предполагаемый патогенез интерстициального цистита

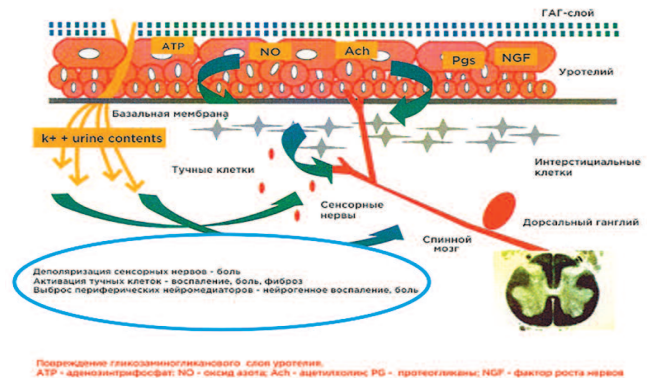


Рис. 4. Рецепторный аппарат уротелия

секретируется клетками уротелия, причем количество секретируемого АТФ зависит от степени растяжения уротелия – чем больше АТФ, тем сильнее позыв [14] (таб.1).

*C-волокна* и ассоциированные с ними рецепторы (ваниллоидные TRPV1, TRPV2, TRPV4) отвечают за температурную, химическую и болевую чувствительность, понижение рН мочи (TRPV1), повышение осмолярности мочи (TRPV4). При достижении критических параметров хеморецепторы могут генерировать болевые импульсы [16,17]. На этом основан тест с калия хлоридом, поскольку при ИЦ нарушается функция этих рецепторов и порог генерации болевых импульсов значительно снижается. А некоторые рецепторы извращают свою функцию, например, TRPM8 и TRPA1, отвечающие за холодную чувствительность, при введении холодного раствора в мочевой пузырь они генерируют болевые импульсы и/или urgentные позывы на микцию. На этом основан соответствующий диагностический тест при уродинамическом исследовании [18].

**ЭФФЕКТ CROSS-TALKING**

Кроме мочевого пузыря, в малом тазу у женщин находится матка с придатками и нисходящие отделы кишечника. Афферентные и эфферентные нервные пути этих органов взаимосвязаны и патологический процесс в одном органе может отра-

зиться на другом. Например, у 50% пациентов с ИЦ присутствует синдром раздраженного кишечника (СРК) и наоборот, пациенты с СРК часто страдают от синдрома болезненного мочевого пузыря. Пациентки с аденомозом демонстрируют поллакиурию и боль в области мочевого пузыря, у пациенток с ИЦ часто развивается вульводиния.

Этот эффект называется «взаимонаведением» (в англоязычной литературе – cross-talking) и реализуется через феномен сенсibilизации ЦНС [19]. При хронической болевой афферентной импульсации от какого-либо из органов малого таза происходит сенсibilизация рецепторов в ЦНС [20]. Орган, генерирующий эти импульсы, считается первичным генератором боли [21], при ИЦ им является уротелий. Сенсibilизированные рецепторы, в свою очередь, генерируют эфферентные импульсы в уротелий, которые модулируют его рецепторный аппарат, вызывают нейрогенное воспаление, а поскольку афферентные и эфферентные пути органов малого таза тесно взаимосвязаны, нейрогенное воспаление и изменение функции рецепторного аппарата может произойти в соседнем органе малого таза, например, в кишечнике – с развитием СРК. В таком случае, кишечник называется вторичным генератором боли. Интересно то, что в некоторых случаях, патологический процесс в первичном генераторе боли давно купирован, а вторичный генератор продолжает

портить жизнь пациенту и нервы – врачам (рис. 5) [22,23].

Мышцы тазового дна являются поперечно-полосатыми мышцами, и в ответ на болевую импульсацию от одного из органов малого таза может развиваться рефлекторный спазм одной или нескольких мышц тазового дна. Например, при анальной трещине часто развивается спазм леваторов. При хроническом процессе спазм тоже становится хроническим. Это называется миофасциальным болевым синдромом (МФС). ИЦ может ассоциироваться с МФС леваторов, внутренней запирающей мышцы, наружного сфинктера уретры (синдром Фоулера), поверхностных мышц промежности. В мышцах возникают триггерные точки, которые являются вторичными генераторами боли [24,25].

Сенсibilизация ЦНС реализуется через феномен нейропластичности, неразрывно связанный с НМДА-рецепторами – постоянное повторение одного и того же действия приводит к развитию привычки к этому действию, своего рода условному рефлексу, т.е. для выполнения нужного действия мозг расходует меньше ресурсов. Но когда речь идет о постоянной повторяющейся боли и выработке «привычки» к ней – нейропластичность начинает играть огромную роль в патогенезе синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) вообще и ИЦ/СБМП в частности. Пациенту с централизацией боли можно вообще удалить пораженный орган – а боль останется, ❑

Таблица 1. Рецепторный аппарат уротелия

Сенсорная функция или лиганд	Сенсорный рецептор в уротелии	Сенсорный рецептор в афферентном нерве
АТФ	Пуринергический рецептор P2X, P2Y	Пуринергический рецептор P2X, P2Y
Капсаицин	Ваниллоидный TRPV1	Ваниллоидный TRPV1
Тепло	TRPV1, TRPV2, TRPV4	TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4
Холод	TRPM8, TRPA1	TRPM8, TRPA1
рН	TRPV1	TRPV1, ASIC, DRASIC
Осмолярность	TRPV4	TRPV4
Брадикинин	B1, B2 брадикининовые рецепторы	B1, B2 брадикининовые рецепторы
Ацетилхолин	Никотиновые и мускариновые рецепторы	Никотиновые и мускариновые рецепторы
Норадреналин	Альфа- и бетаадренорецепторы	Альфа- и бетаадренорецепторы
Фактор Роста Нервов	p-75, Trk-A	p-75, Trk-A
Механическая чувствительность	Амилорид-чувствительные натриевые каналы	Амилорид-чувствительные натриевые каналы

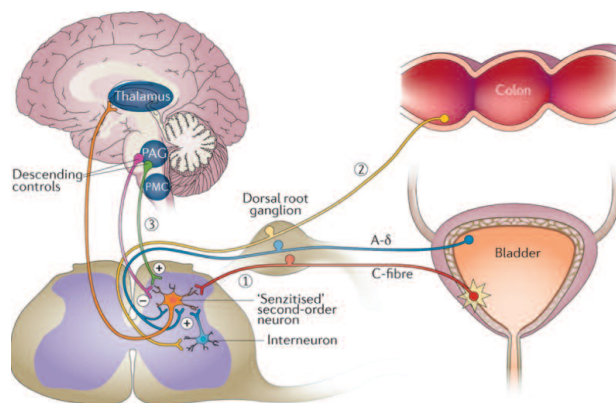


Рис. 5. Взаимонаведение органов малого таза

становясь проявлением разновидно-сти фантомной боли [25,26] (рис. 6).

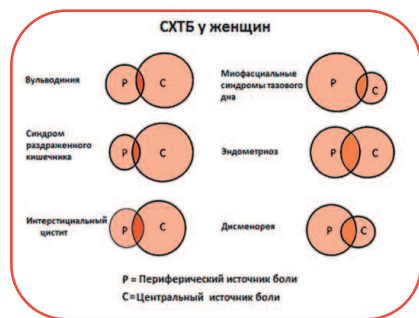


Рис. 6. Роль централизации боли в патогенезе различных видов СХТБ

## ВЫВОДЫ

Подводя итоги обсуждения патогенеза интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП), можно сделать вывод, что интерстициальный цистит начинается с повреждения гликозаминогликанового слоя уротелия и уже потом в процесс вовлекаются остальные звенья патогенеза (ЦНС, органы и мышцы малого таза). В этом случае, восстановление ГАГ-слоя уротелия ста-

новится первоочередной задачей. Что касается синдрома болезненного мочевого пузыря – в этом случае уротелий чаще всего является вторичным генератором боли, а первичным генератором может выступать другой орган малого таза или даже ЦНС, например, в случае хронического стресса. В таком случае, восстановление уротелия тоже необходимо, но при обязательных терапевтических мероприятиях, направленных на прекращение патологического процесса первичного генератора боли. ■

**Ключевые слова:** интерстициальный цистит, гликозаминогликановый слой, синдром хронической тазовой боли, синдром болезненного мочевого пузыря, уротелий.

**Key words:** *intestial cystitis, glycosaminoglycan layer, chronic pelvic pain syndrome, painful bladder syndrome, urothelium.*

### Резюме:

Интерстициальный цистит/Синдром болезненного мочевого пузыря является тяжелым заболеванием с выраженным влиянием на качество жизни. Существующие методы лечения не всегда эффективны, поскольку Интерстициальный цистит/Синдром болезненного мочевого пузыря имеет комплексный, мультифакторный патогенез. Современные представления о патогенезе интерстициального цистита складываются из взаимодействия таких факторов, как:

1. Повреждение уротелия с разрушением защитного гликозаминогликанового слоя.
2. Развитие абактериального воспаления в интерстиции с активизацией тучных клеток и миграцией их в очаг воспаления.
3. Сенситизация периферической нервной системы с увеличением количества ноцицепторов.
4. Взаимонаведение органов малого таза с развитием нейрогенного воспаления в кишечнике, матке, придатках.
5. Миофасциальные болевые синдромы тазового дна с развитием спастичности поперечнополосатой мускулатуры тазового дна и промежности.
6. Централизация боли (сенситизация ЦНС) с понижением болевого порога и возникновением стойкого болевого синдрома даже после прекращения поступления болевых импульсов от пораженного органа.

Вследствие этого, успешная терапевтическая стратегия должна включать в себя воздействие на все факторы патогенеза интерстициального цистита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Summary:

#### Interstitial cystitis – pathogenesis, diagnosis and treatment strategies: an update. part 1 – pathogenesis

Ya.B. Mirkin, A.V. Karapetyan, S.Yu. Shumov

Interstitial cystitis/Bladder pain syndrome (IC/BPS) is the severe pathologic condition with strong impact on quality of life. Current treatment options are not completely effective as far as IC/BPS has very complex pathogenesis, which include such factors as:

1. Urothelium's impairment
2. Non-bacterial inflammation in the suburothelium with mast cells activation.
3. Sensitization of peripheral nervous endings.
4. Pelvic organ's cross-talking.
5. Pelvic floor muscles overactivity.
6. Central sensitization.

That's why correct therapeutic strategies should involve all those factors.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hefner KA, Watkins KE, Elliott MN, Clemens JQ, Hilton LG, Berry SH. Suicidal ideation among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology* 2012;80(2): 280–285. doi: 10.1016/j.urology.2011.12.053.
2. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005; 173 (1): 98–102. DOI:10.1097/01.ju.0000146114.53828.82
3. Jones CA, Nyberg L. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology* 1997;49(5A Suppl):2–9.
4. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53(1):60–67
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
6. Denson MA, Griebeling TL, Cohen MB, Kreder KJ. Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis. *J Urol* 2000;164:1908–1911.
7. Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic* 2004;5(3):117–128.
8. Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(6): F867–F874. DOI:10.1152/ajprenal.2000.278.6.F867
9. Parsons CL. The role of glycosaminoglycan layer in bladder defense mechanisms and interstitial cystitis. *Int. Urogynecol J* 1993; 4(3):373–379
10. Apodaca G, Kiss S, Ruiz W, Meyers S, Zeidel M, Birder L. Disruption of bladder epithelium barrier function after spinal cord injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284(5):F966–76. DOI:10.1152/ajprenal.00359.2002
11. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001;57(6 Suppl 1): 47–55
12. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 2007; 69 (4 Suppl.): 34–40 doi:10.1016/j.urology.2006.08.1109
13. Birder LA, Barrick SR, Roppolo JR, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, et al. Feline interstitial cystitis results in mechanical hypersensitivity and altered ATP release from bladder urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(3):F423–F429. doi: 10.1152/ajprenal.00056.2003
14. Ferguson DRI, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes—a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997;505 ( Pt 2):503–11.
15. Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of Disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4(1):46–54. doi:10.1038/ncpuro0672
16. Wolf-Johnston AS, et al. Increased NGF TRPV1 expression in urinary bladder and sensory neurons from cats with feline interstitial cystitis Soc Neurosci Abstr Program 2003, abstract 608.4
17. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:602–607. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487
18. Steanu ID1, Albu SE, Persu C. The place of the ice water test (IWT) in the evaluation of the patients with traumatic spinal cord injury. *Maedica (Buchar).* 2012; 7(2):125–130.
19. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):77–81. doi: 10.1002/nau.20817.
20. Rudick CN, Chen MC, Mongiu AK, Klumpp DJ. Organ cross talk modulates pelvic pain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(3):R1191–8. doi: 10.1152/ajpregu.00411.2007
21. Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology* 2005;128(7):1953–64.
22. Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. *Curr Rheumatol Rev* 2015;11(2):146–66.
23. Collett B. Chronic Pelvic and Vulvar Pain in Women. *Rev Pain.* 2008; 2(2): 8–14. DOI:10.1177/204946370800200204
24. Spitznagle TM, Robinson CM. Myofascial pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41(3):409–32. doi: 10.1016/j.ogc.2014.04.003
25. Faubion SS, Shuster LT, Bharucha AE. Recognition and Management of Nonrelaxing Pelvic Floor Dysfunction. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):187–193.
26. Kaya S, Hermans L, Willems T, Roussel N, Meeus M. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review. *Pain Physician.* 2013;16(4):291–308. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.004

## «УРОЛАЙФ»

первый российский препарат для комплексного восстановления гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря.



### Показания:

- ➔ Интерстициальный цистит/Синдром болезненного мочевого пузыря
- ➔ Лучевой цистит
- ➔ Хронический бактериальный цистит

### Форма выпуска:

- ➔ **0,08% раствор 50 мл** гиалуроната натрия для инстилляций в мочевой пузырь
- ➔ **Капсулы 0,39 грамма 30 капсул** (хондроитинсульфат, глюкозамина г/х, протоанцианидины), 30 капсул для приема внутрь
- ➔ **1% суспензия гиалуроната натрия 200 мл**, магний, глицин, Л-валин, Л-изолейцин - для приема внутрь

