

Епідеміологічні та етіологічні особливості та сучасний стан проблеми лікування хронічного циститу (огляд літератури)

В.П. Стусь,
Н.В. Гавва
О.Г. Стусь

*Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна,
e-mail: viktor.stus@gmail.com*

В.П. Стусь
orcid: 0000-0002-4539-8126
Н.В. Гавва
orcid: 0000-0001-6986-0920

Надійшла: 15.02.2024
Акцептована: 10.03.2024

For citation:

ДСТУ 8302 2015:

Стусь В. П., Гавва Н. В., Стусь О. Г. Епідеміологічні та етіологічні особливості та сучасний стан проблеми лікування хронічного циститу (огляд літератури). *Урологія*. 2024. Т. 28, № 1–4. С. 19–37.
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.28.1-4.2024.322085>

APA:

Stus, V. P., Havva, N. V. & Stus, O. H. (2024). Epidemiological and etiological features and the current state of the problem of treating chronic cystitis (literature review). *Urologiya*, 28(1–4), 19–37.
<https://doi.org/10.26641/2307-5279.28.1-4.2024.322085>

Ключові слова:

хронічний цистит, інфекції нижніх сечових шляхів, сечовий міхур, нирки, статеві органи

Keywords:

chronic cystitis, lower urinary tract infections, bladder, kidneys, genitals

ВСТУП

Інфекції нижніх сечових шляхів у жінок (ІНСШ) – одні з найпоширеніших урологічних захворювань, найчастішим проявом яких є цистит. Цистит – це інфекційно-запальне захворювання стінки сечового міхура. Проблема циститу не втрачає своєї актуальності – це пов'язано зі зростанням захворюваності, широкою поширеністю в амбулаторній та лікарняній практиці, високою частотою рецидивів, зниженням працездатності хворих. Захворювання характеризується різким зниженням якості життя пацієнтів, що зумовлено несподіваним початком та яскраво вираженою симптоматикою, яка порушує нормальний ритм життя, знижує фізичну та психічну працездатність, обмежує свободу пересування та фізичну активність.

Хронічний цистит (ХЦ) є ускладненням гострого або іншого захворювання сечового міхура, сечівника, нирок та статевих органів (дивертикул,

пухлина, конкремент, сторонні тіла, нервово-м'язова дисфункція сечового міхура, стриктура сечівника, рак або доброякісна гіперплазія передміхурової залози, простатит, уретрит, хронічний пієлонефрит, туберкульоз), цукрового діабету, опущення піхви, хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів (Pasičnikov, 2016).

Після перенесеного епізоду гострого циститу у 50% жінок протягом року розвивається рецидив, у тому числі у 27–30% жінок протягом шести місяців. У 50% рецидиви виникають із частотою більше трьох разів на рік, що є загальноприйнятим критерієм часто рецидивуючого хронічного бактеріального циститу (РХБЦ) (Brubaker, et al. 2018). Нині хронічний цистит у жінок є поширеним захворюванням і відрізняється тривалим наполегливим перебігом (Falagas et al., 2010). Незважаючи на зацікавленість урологів до лікування хронічного циститу, це завдання, як і раніше, далеке від остаточного

вирішення. Складність цієї проблеми полягає в поліетіологічній природі захворювання та множинності факторів, що підтримують перебіг патологічного процесу у стінці сечового міхура (Lazzeri & Montorsi, 2011).

Діагноз «рецидивуючий цистит» має на увазі 2 загострення циститу протягом 6 місяців або 3 загострення протягом року, що значно впливає не лише на якість життя пацієнток, а й соціально-економічно діє на суспільство в цілому (Wade et al., 2019). Лікування рецидивуючої інфекції нижніх сечових шляхів – дуже складне завдання. Тривалі курси антимікробної терапії у субінгібууючих дозах мають позитивний ефект лише під час лікування (Albert et al., 2004; Wagenlehner et al., 2013, а після припинення терапії знову відзначаються часті рецидиви циститу та зростання резистентності уропатогенів (Kaе et al., 2018; Raz et al., 2002). Вакциноterapia (Уро-Ваксом) поки не виправдовує надій, що на неї покладаються (Chiavaroli & Moore, 2006; Huber et al., 2000). Внутрішньоміхурове застосування стабілізаторів глікозаміногліканового шару слизової оболонки сечового міхура – гіалуронової кислоти (Biloruskyi & Stroi, 2017; Stus et al., 2015; Constantinides et al., 2004) є перспективним, але потребує проведення подальших досліджень.

На жаль, проблема хронічного циститу і нині залишається актуальною. Хронічний цистит – це одне з найпоширеніших інфекційно-запальних захворювань сечової системи у жінок, яке характеризується тривалою рецидивною течією, призводить до зниження працездатності та якості життя жінки (Liulko et al., 1988).

Хронічний цистит – захворювання, із тривалою запальною реакцією в тканині сечового міхура. Запальна реакція повинна визначатись не лише тимчасовим показником, але, насамперед, характером тканинної реакції, що має найбільше значення при виборі адекватної лікувальної тактики (Maskell, 2010).

У жінок молодого та середнього віку рецидивуючий цистит може призводити до тривалої або повторної непрацездатності внаслідок частих загострень (Brubaker et al., 2018; Dason et al., 2011; Anger et al., 2019). Порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів, мікроциркуляції в слизовій оболонці сечового міхура та наявність бактеріального агента багато в чому сприяють розвитку та підтримці запального процесу в сечовому міхурі (Wang et al., 2016). Причиною недостатньої ефективності лікування хворих із хронічним циститом та частого рецидивування

захворювання є відсутність раціонального підходу до проведення лікувальних заходів (Lazzeri & Montorsi, 2011).

Рецидивуючий хронічний бактеріальний цистит у жінок відрізняється тривалою напелегливою клінічною течією і може призводити до затяжної або повторної непрацездатності внаслідок частих загострень, що багато в чому обумовлює високу медико-соціальну та економічну значущість цього захворювання (Foxman, 2003). У загальній популяції не менше 15–20% жінок страждають на РХБЦ, але, незважаючи на зацікавленість урологів до цієї проблеми, питання ефективного лікування та профілактики рецидивів хронічного циститу, як і раніше, далеко від остаточного вирішення (Lee et al., 2014).

КЛАСИФІКАЦІЯ ЦИСТИТУ

Цистит класифікують за різними ознаками. За етіологією виділяють інфекційний (бактеріальний); неінфекційний (медикаментозний, променевий, токсичний, хімічний, алергічний тощо). За перебігом цистити діляться на гострий і хронічний (рецидивуючий), який розділяють на фазу загострення та фазу ремісії. Виділяють також первинний (неускладнений) цистит (самостійне захворювання, що виникає на тлі умовно-нормального проходження сечі у жінок 18–45 років без супутніх захворювань) і вторинний (ускладнений) у всіх інших, тобто який виникає на тлі порушень уродинаміки та як ускладнення інших захворювань: туберкульозу, наявності каменя, набряку сечового міхура, коли підвищений ризик відсутності ефекту від емпірично призначеної антибактеріальної терапії. За характером морфологічних змін можливий катаральний, виразково-фібринозний, геморагічний, гангренозний та інтерстиціальний цистит. Останній вважають самостійним захворюванням, при якому відбувається зміна фази перебігу запального процесу, що призводить до вираженого болю в ділянці сечового міхура, поступового зменшення його ємності, аж до зморщування та збільшення дизурії.

За патогенетичною ознакою цистит ділиться на первинний, що розвинувся спочатку у здоровому організмі, і вторинний, що виник як ускладнення раніше існуючих захворювань або аномалії сечового міхура і статевих органів (Voizianov & Liulko, 2001).

Можливі 4 шляхи проникнення інфекції в сечовий міхур: висхідний (по уретрі), низхідний

(з нирок), гематогенний та лімфогенний. Умовами виникнення циститу є наявність патогенних мікроорганізмів, порушення уродинаміки та ритму сечовипускання, розлади кровообігу (ішемія) у тканинах сечового міхура та порушення цілісності його стінок.

Первинний цистит може розвиватися при попаданні інфекції до сечового міхура з каріозних зубів, фурункулів та абсцесів різної локалізації, мигдаликів, запальних вогнищ у статевих та інших органах, гематогенним шляхом. Він може протікати як ізольоване захворювання слизової оболонки сечового міхура. Така форма може виникнути після сильного переохолодження, у вагітних жінок, при дивертикулах сечового міхура, аномаліях сечоводів та клапанів сечівника (Vozianov & Liulko, 2001).

Вторинний цистит найчастіше виникає при злоякісних новоутвореннях, туберкульозі, конкрементах та сторонніх тілах сечового міхура, захворюваннях передміхурової залози (простатиті, везикуліті, доброякісній гіперплазії та раку), ураженні сечівника (стриктура, уретрит). В етіології гострого циститу певну роль відіграють аденовіруси. Тяжкому та затяжному перебігу циститу сприяють такі фактори, як утруднене випорожнення сечового міхура, гостра та хронічна затримка сечі, обумовлена різними причинами, застійні явища у венах малого таза, травма, переохолодження, простудні захворювання, порушення іннервації сечового міхура та ін. (Vozianov & Liulko, 2001).

Не всі автори згодні з поділом на «первинні» та «вторинні». Деякі вважають, що, в міру поглиблення знань про етіологію та патогенез різних форм циститів, постійно скорочуватиметься кількість хворих на «первинні» цистити. На їхню думку, правильне формулювання клінічного діагнозу у хворих на цистити передбачає визначення основного, фонового захворювання, ускладнень і супутніх захворювань (Vozianov & Liulko, 2001).

За перебігом розрізняють гострий і хронічний цистит, за етіологією – бактеріальний, хімічний, променевиї, медикаментозний, алергічного походження. Хронічний найчастіше є вторинним (Vozianov & Liulko, 2001).

Нині все ІСШ прийнято ділити на ускладнені та неускладнені. Критеріями поділу є особливості імунного статусу пацієнтки, наявність у неї хронічних осередків інфекції, дренажів та сторонніх тіл в органах сечовидільної системи, супутніх захворювань.

Залежно від поширеності запального процесу виділяють дифузний (тотальний) та вогнищевий цистит, а залежно від характеру та глибини патологічного процесу – катаральний, геморагічний, фібринозний, виразковий, гранулярний, інкрустуючий (лужний), поліпозний, кістозний, некротичний (Vozianov & Liulko, 2001).

Класифікація циститу (Pasichnikov, 2014).

1. За патогенетичним принципом:
 - первинний;
 - вторинний, що виникає як ускладнення раніше існуючих захворювань або аномалій сечового міхура і статевих органів.
2. За етіологією:
 - інфекційний (неспецифічний, специфічний);
 - хімічний;
 - променевиї;
 - медикаментозний;
 - термічний.
3. За перебігом:
 - гострий цистит;
 - хронічний цистит (латентний, рецидивуючий), який частіше за все є вторинним.
4. Залежно від розповсюдженості запального процесу:
 - дифузний (тотальний);
 - вогнищевий;
 - шийковий (тригоніт) — якщо у процес залучена тільки шийка сечового міхура.
5. Залежно від характеру і глибини патоморфологічних змін:
 - катаральний, фолікулярний, геморагічний, виразковий, некротичний гострий цистит;
 - інкрустуючий, поліпозний, кістозний, виразковий, інтерстиціальний хронічний цистит.

Проблема хронічного циститу залишається дуже актуальною. Хронічний цистит – це одне з найпоширеніших інфекційно-запальних захворювань сечової системи у жінок, яке характеризується тривалою рецидивною течією, призводить до зниження працездатності та якості життя жінки. Цистит є поліетиологічним захворюванням.

У рекомендаціях ЄАУ щодо інфекцій в урології адаптовано таку класифікацію інфекцій сечовивідних шляхів (ІСВШ) (Bonkat et al., 2021):

Класифікація ІСВШ

Неускладнені ІСВШ	Гострі, спорадичні або рецидивні інфекції нижніх (неускладнений цистит) та/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) сечовивідних шляхів у невагітних жінок пременопаузального віку без виявлених анатомічних та функціональних порушень сечовивідних шляхів або супутніх захворювань
Ускладнені ІСВШ	Усі ІСВШ, які не підпадають під критерії неускладнених. У вузькому розумінні має на увазі ІСВШ у пацієнтів з підвищеним ризиком ускладненого перебігу: наприклад, чоловіки, вагітні жінки, хворі із анатомічними або функціональними порушеннями сечовивідних шляхів, постійним катетером, захворюваннями нирок та/або іншими супутніми імунодефіцитами (цукровим діабетом)
Рецидивні ІСВШ	Рецидив неускладнених та/або ускладнених ІСВШ із частотою не менше трьох епізодів на рік або двох епізодів протягом 6 місяців
Катетер-асоційовані ІСВШ	Розвиваються у пацієнтів із встановленим катетером або у тих, кому проводилася катетеризація протягом останніх 48 годин
Уросепсис	Загрозна життю органна дисфункція, спричинена порушенням регуляції відповіді на інфекцію сечовивідних шляхів та/або чоловічих статевих органів

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХРОНІЧНОГО ЦИСТИТУ

На цистит хворіють переважно жінки, що пов'язано з анатомофізіологічними та гормональними особливостями їхнього організму. Протягом життя гострий цистит переносять 20–25% жінок, у кожної третьої з них протягом року виникає рецидив захворювання, а у 10% він переходить у хронічну рецидивну форму. Цистит найчастіше розвивається у 25–30 років, і навіть у жінок старше 55 років, тобто після менопаузи. До 60% звернень до уролога пов'язано з гострим або рецидивним циститом (Pasičnikov, 2014; Wagenlehner et al., 2020).

Надалі ймовірність його збільшується і серед жінок 55–74 років становить 50%. Тільки в літньому та старечому віці захворюваність чоловіків і жінок стає приблизно однаковою. Патологія переважно спостерігається у здорових працездатних жінок репродуктивного віку.

Неускладнена інфекція сечовивідних шляхів поступається за своєю поширеністю в людській популяції лише гострим респіраторним інфекціям. Захворюваність на цистит у всьому світі становить до 0,5 епізодів на кожну жінку на рік. Відомі вікові піки захворюваності, які у жінок припадають на період активного статевого життя

(20–30 років) та постменопаузальний вік (старше 50 років). У чоловіків пік захворюваності на цистит припадає на вік старше 60 років. Провідне значення у патогенезі розвитку сечової інфекції у чоловіків належить обструктивним порушенням уродинаміки нижніх сечових шляхів, зумовленим захворюваннями передміхурової залози. Цистит у чоловіків, як правило, є вторинним за природою.

За кількістю випадків тимчасової непрацездатності серед урологічних захворювань цистит посідає перше місце. Провести оцінку економічних витрат за цієї хвороби дуже складно через відсутність статистичних даних, проте можна припустити, що вони досить високі. Так, у США витрати на лікування неускладненої ІСШ у жінок становлять близько 1 млрд. доларів, а на лікування одного епізоду гострого циститу необхідно від 40 до 80 доларів на пацієнтку. Проте найважливішими аспектами проблеми є не економічні, а медико-соціальні.

Поширеність циститу в Україні становить 314 хворих на 100 тис. населення. За даними зарубіжних авторів, понад 7 млн. жінок у світі щорічно звертаються до лікаря і понад 1 млн. з них надалі госпіталізуються (Foxman, 2003).

Близько 40–50% жінок хоч раз у житті перенесли гострий цистит, 20–30% жінок відчувають рецидив протягом 3–4 місяців після першого епізоду інфекції сечових шляхів (Foxman, 2002). Близько 10–20% з них страждають на рецидивуючий цистит протягом усього життя (Naber et al., 2008).

ІСШ – найпоширеніша група урологічних захворювань. Близько 40–50% жінок стикаються хоча б з одним епізодом протягом життя, а третина переносять перший епізод гострого циститу до 24 років. Особливістю цієї групи захворювань є висока чутливість клінічних симптомів. Інтенсивність больового симптому, вираженість дизурії вкрай дезадаптує пацієнок у соціально-побутовому та сексуальному житті. У масштабах держави проблема інфекцій органів сечовивідної системи важлива у клініко-економічному аспекті – зокрема через ІСШ у США відбувається понад 7 млн. візитів до лікарів щорічно, включаючи 2 млн. візитів лише з приводу циститу. Близько 15% всіх антибіотиків виписується саме з приводу ІСШ. У Європі витрати на лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій, оцінюються в €1,5 млрд. щорічно, а в США – більш ніж \$5,2 млрд. (EARSS, 2002–2007; Grabe et al., 2015).

Розповсюдженість хронічного циститу в Україні становить 135 на 100 тис. населення (Pasičnikov, 2016). ХРЦ є поширеним захворюванням, що особливо часто зустрічається серед жінок репродуктивного віку. Вважається, що ризик розвитку ХРЦ у жіночій популяції у 14 разів вищий, ніж у чоловічій, що зумовлено, зокрема, анатомо-фізіологічними особливостями жіночого організму.

Близько 60% звернень до уролога пов'язано з гострим або рецидивним циститом (Hooton et al., 2010; Hooton, 2012). Протягом життя жінки найбільш ймовірний розвиток ІСШ в активний репродуктивний період та періменопаузу. На рецидивуючий цистит страждають близько 10% жінок (Nicolle et al., 2019).

Фактором виникнення циститу є наявність патогенних мікроорганізмів та дистрофічних конгестивних процесів у стінці сечового міхура. Бактеріальна інфекція є найчастішою причиною хронічного циститу. У більшості випадків цистит викликаний грамнегативними бактеріями, з яких близько 80% становить *Escherichia coli*. Другий за частотою збудник циститу (11%) – *Staphylococcus saprophyticus*. Причиною решти випадків в основному є *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* В етіології циститу певну роль відіграють урогенітальні інфекції, викликані

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealiticum*, *Trichomonas vaginalis* (Pasičnikov, 2016).

ЕТІОЛОГІЯ

Збудники хронічної рецидивуючої інфекції нижніх сечових шляхів, як правило, проникають у сечовий міхур різними шляхами: висхідним (уретральний) – із сечівника, аногенітальної області; низхідним – із нирки та верхніх сечових шляхів; лімфогенним – із сусідніх тазових органів. Висхідний шлях проникнення інфекції в сечовий міхур у жінок зустрічається найчастіше. Факторами, що зумовлюють частіший розвиток циститу у жінок у порівнянні з чоловіками, є анатомічні особливості сечовивідного каналу – його невелика довжина та близьке розташування до анального отвору та піхви, які можуть бути потенційними джерелами уропатогенних мікроорганізмів. Досить частою причиною гострого та хронічного рецидивуючого циститу у жінок є аномалія у вигляді жіночої гіпоспадії (ектопії зовнішнього отвору уретри, наближеної до піхви та її передньої стінки) (Gaber, 1981). Це зумовлено ембріональним недорозвиненням уретри й надалі – значним укороченням її довжини. З цього випливає, що для виникнення рецидивуючого характеру перебігу циститу потрібна наявність не лише уропатогену, а й сприятливих чинників (Vautrin et al., 2023).

До факторів, що сприяють рецидивуванню циститу, можна віднести: ранній початок статевого життя (вік менш ніж 15 років визначає максимальний ризик ХРЦ) та часту зміну статевих партнерів; супутні гінекологічні захворювання; пре- і постменопаузу; супутні хронічні соматичні захворювання, такі як цукровий діабет, гіпотеріоз, хронічну ниркову недостатність та ін.; будь-які причини, що викликають стаз сечі; дисбіотичні порушення: кишечника, піхви, нижніх сечових шляхів; необґрунтовану та нерациональну антибактеріальну терапію; порушення місцевого імунологічного статусу (Coudeyras et al., 2008; Foxman, 2014). Також є дослідження, що підтверджують наявність високого ризику дисфункції нижніх сечових шляхів (ДНСШ) у пацієнтів з ХРЦ (дисфункція утримання та випорожнення сечового міхура, дисфункція шийки сечового міхура, гіпер- та гіпоактивність детрузора та погане розслаблення м'язів тазового дна), що потребує відповідного лікування (Lee & Kuo, 2020). При цьому не лише ДНСШ сприяє виникненню або підтримує цистит, що вже виник, але і навпаки – цистит сприяє виникненню ДНСШ, формуючи порочне коло. Наріжним каменем та

однією з основних причин зростання кількості захворювань ХРЦ є зниження факторів місцевого захисту слизових оболонок та імунологічної резистентності організму, що дозволяє мало-вірулентним збудникам виявляти свої патогенні властивості (Lee & Kuo, 2020).

Найчастіше патогенами, етіологічна роль яких у виникненні ХРЦ має науково обґрунтовану базу, є грамнегативні мікроорганізми, зокрема представники сімейства ентеробактерій *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.* та ін. Особливо акцентується роль уропатогенних штамів *E. coli*, які в переважній більшості сприяють рецидивуванню та хронізації циститу (Vautrin et al., 2023). Превальовання бактеріальної складової в етіологічній картині ХРЦ призвело до значного нераціонального споживання антибіотиків широкого спектра дії в процесі лікування, що, своєю чергою, спричинило збільшення кількості резистентних уропатогенів (Nicolle, 2005).

Бактеріальна складова етіологічної структури ХРЦ в даний час широко вивчена та відома, проте невирішеним питанням у сфері профілактики та лікування уроінфекцій є саме внесок вірусів у розвиток ХРЦ (Robles et al., 2020; Jhang et al., 2018; Hsu et al., 2020; Shigehara et al., 2014; Mumm et al., 2020), у зв'язку з чим у сучасній літературі все частіше з'являються дослідження щодо причетності вірусної інфекції до розвитку ХРЦ, хоча, як і раніше, відсутні вітчизняні рекомендації та ЕАУ щодо діагностики та лікування циститу вірусної етіології.

За даними літератури, в результаті хронічного перебігу рецидивуючого циститу бактеріального походження відбуваються порушення клітинного та гуморального імунітету, які проявляються інгібуванням факторів захисту місцевого імунітету і зниженням у кілька разів у порівнянні з нормою рівня імуноглобулінів, що беруть участь у забезпеченні гуморального імунітету. Ця обставина сприяє не лише персистенції бактеріальної флори, а й – у деяких випадках – приєднанню на тлі місцевого імунодефіцитного стану вірусної інфекції, що посилює дисфункцію імунної системи.

Останнім часом з'явилися експериментальні роботи, які підтверджують формування внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот у клітинах уротелію, що забезпечує персистенцію кишкової палички в сечових шляхах (Cicione et al., 2014; Tenke et al., 2012). Внутрішня поверхня сечового міхура вкрита глікозаміноглікановим шаром (ГАГ-шаром). Основна функція цього шару – зв'язування води, захист глибоких шарів стінки сечового міхура від проникнення подразнення сечею. Цей шар

запобігає виникненню та посиленню запальних процесів, а також зменшує ступінь вираженості больового синдрому, викликаного запальним процесом. Дефекти уротелію є причиною багатьох хронічних захворювань сечовивідних шляхів (інтерстиціальний цистит, рецидивуючий бактеріальний цистит, променевий цистит, гіперактивний сечовий міхур тощо), які супроводжуються такими станами, як часте сечовиділення, нетримання сечі, болючість при сечовипусканні, хронічний біль сечового міхура (Jones & Nyberg, 1997).

Рецидивуючим вважається цистит, при якому спостерігаються два або більше загострень, підтверджених клінічно та лабораторно, за шість місяців або три або більше загострень протягом року. Після першого епізоду ІСШ протягом 6 місяців у 20–27% жінок виникає рецидив, а протягом перших 8 місяців – у 40%. У середньому до 10–12% жінок постійно стикаються із рецидивами циститу. На практиці, пацієнтка в середньому зазнає від 4 до 8 рецидивів на рік. Рецидивуючий цистит – найчастіше захворювання, що визначає дисфункцію тазових органів у жінок (Brubaker et al., 2018; Dason et al., 2011; Foxman, 2002; Anger et al., 2019; Foxman et al., 2000).

Виділяється ряд факторів, що збільшують ймовірність виникнення рецидивуючого циститу:

- анатомічні зміни в органах сечовидільної системи: дистопія зовнішнього отвору уретри (вагіналізація), дивертикули уретри, інфравезикальна обструкція;
- хронічна затримка сечовипускання (пролапс геніталій, нейрогенні дисфункції нижніх сечовивідних шляхів);
- активна сексуальна поведінка;
- використання діафрагм та сперміцидів;
- видова або концентраційна зміна нормальної мікрофлори: часті курси антибіотикотерапії, постменопаузальна альтерація вагінальної флори;
- вагітність;
- обтяжений сімейний анамнез з ІСШ.

Важливо розділяти рецидив та реінфекцію. У першому випадку епізод гострого інфекційно-запального процесу викликається тим самим мікроорганізмом, незважаючи на проведену антибактеріальну терапію менш ніж через два тижні. Реінфекція може бути спричинена й іншим уропатогеном. Для рецидивів характерні персистенція та зниження імунної відповіді макроорганізму на тлі факторів вірулентності мікроорганізму. Реінфекція викликана попередніми ізольованими бактеріями після негативного бактеріального посіву сечі, для неї характерний адекватний період між інфекціями: більше двох тижнів. У разі рецидиву рекомендується

дообстеження урологом для виявлення факторів ускладненої рецидивної ІСШ. У разі реінфекції – дообстеження гінекологом пацієнтки та урологом її партнера з метою виявлення та ізоляції джерела інфекції. Причинами рецидивів з боку макроорганізму можуть бути анатомічні та функціональні порушення уретри та уротелію, неспроможність мукозального імунітету, а також персистенція збудників. З боку мікроорганізму – резистентність, вірулентність, патогенність, модулювання вродженої імунної відповіді слизових, а також створення внутрішньоклітинних бактеріальних угруповань. Як відомо, мікрофлора інтроїтусу та дистального відділу уретри ідентична у 80% хворих. У 75–90% випадків статевий акт є причиною розвитку ІСШ у сексуально активних жінок. Не менш важливу функцію грає і мікрофлора кишки як резервуар уропатогенів, а й як захисний фактор від потенційної можливості викликати ІСШ. Головним завданням лікаря у разі рецидивуючої ІСШ є пошук джерела рецидивування ІСШ та модулюючий вплив на нього (Brubaker et al., 2018; Dason et al., 2011; Nicolle et al., 2005; Nicolle, 2005; Anger et al., 2019; Naber et al., 2008). У здоровій піхві немає проблем з порушенням мікрофлори, оскільки вона є середовищем, що самоорганізується, де є активна колонізаційна резистентність генітального тракту. Стабільність складу нормальної мікрофлори запобігає заселенню піхви патогенними мікроорганізмами та/або надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії конкурентно пов'язуються з епітеліальними клітинами слизової оболонки піхви, перешкоджаючи адгезії бактерій та грибів (Coudéyras et al., 2008). На жаль, у пацієток з рецидивною ІСШ у результаті раціональної антибіотикотерапії, що багаторазово проводиться, рівень лактобактерій часто різко знижений.

В останні роки з'явилися переконливі дані, що свідчать про роль атипичних збудників урогенітальної інфекції у розвитку рецидивуючого циститу. В даний час можна вважати встановленою значимість наступних збудників: *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urelyticum*, *Mycoplasma hominis*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* (Pasichnikov, 2016).

Атипичні збудники часто реалізують свої патогенні властивості в асоціації з умовно-патогенними мікроорганізмами. Вважають, що хронічна урогенітальна інфекція сприяє декомпенсації факторів місцевої резистентності та системи імунітету, у зв'язку із цим створюються сприятливі умови для виникнення сечової

інфекції. На наш погляд, у зв'язку із цими обставинами, у хворих із циститом показано дослідження зішкрібків із геніталій на інфекції, що передаються статевим шляхом. Нині рекомендовано використовувати методи прямої ідентифікації збудників, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та реакцію прямої імунофлуоресценції (ПФ).

Хронічний цистит – захворювання, що характеризується тривало існуючою запальною реакцією в тканинах сечового міхура. В основі запального інфільтрату в слизовій оболонці і підслизовому шарі стінки сечового міхура лежить пошкодження проміжної субстанції сполучної тканини внаслідок різних причин – як уродженого, так і набутого характеру. Незалежно від цих причин результатом є порушення фізіологічної регенерації епітелію сечового міхура та бар'єрної функції перехідного епітелію (Morales et al., 1997). Ці зміни призводять до дисрегенераторних процесів в уротелії з подальшою зміною фізіологічно-обґрунтованого розподілу субпопуляцій мононуклеарів. Наведені вище зміни можна трактувати як інтерстиціальне запалення з проявом дефіциту глікозаміногліканів (Jones & Nyberg, 1997).

При інтерстиціальному циститі знижується концентрація гіалуронової кислоти в слизовій оболонці сечового міхура, що призводить до зниження проліферації і регенерації епітелію, на яке можна впливати місцевим застосуванням гіалуронової кислоти. Слід зазначити, що гіалуронова кислота контролює вміст води в позаклітинній рідині, протидіючи бактеріальному проникненню. Крім цього, вона пов'язує катіони і значно впливає на мобільність клітин і регенерацію тканин (Parsons et al., 1994).

Превалююча патогенетична роль інфекційного фактора, що первинно індукує запальну уротеліальну реакцію, з часом може відійти на другий план. Надалі хронічний запальний процес в уротелії здатний протікати та рецидивувати вже за неінфекційним (асептичним) сценарієм, в основі якого лежать каскадні патофізіологічні реакції, запущені інфекцією при первинному проникненні (Speer et al., 2016). Саме в цьому багато сучасних авторів бачать одну з ключових причин недостатньої клініко-лабораторної ефективності навіть цілеспрямованої антимікробної хіміотерапії РХБЦ. Крім того, прийом антибіотиків може супроводжуватися побічними ефектами, що веде до зниження комплаєнсу терапії та стає приводом для її припинення (Rosen & Klumpp, 2014). В даний час сформульована

перспективна з точки зору потенційних можливостей ефективного управління РХБЦ інтегративна ендокринно-аутокринно-паракринна модель регулювання сечового міхура. Відповідно до цієї моделі, всі анатомо-функціональні структури сечового міхура (уротеліальні клітини, нервові закінчення, судини та ендотелій, міоцити та міофібробласти) об'єднані в єдину систему і перебувають у постійній активній взаємодії, спрямованій на підтримання фізіологічної комплаєнтності органа з метою забезпечення його максимально оптимальних функцій у постійно мінливих умовах зовнішнього та внутрішнього середовища. При цьому уротеліальні та інші клітини сечового міхура можуть бути активовані або заблоковані різними неінфекційними (запальними та незапальними) механізмами, як системними (ендокринно-метаболічними), так і місцевими (аутокринними або паракринними) (Birder & de Groat, 2007).

Роботи останніх десятиліть свідчать, що РХБЦ не так самостійний локальний інфекційно-запальний процес у сечовому міхурі, як інфекційна «верхівка айсберга» метаболічного захворювання сечового міхура. Важливими патогенетичними факторами нездоров'я стають універсальні системні метаболічні механізми: ожиріння, інсулінорезистентність, саркопенія, системне субклінічне хронічне запалення, симпатична вегетативна гіперактивність, ендотеліальна дисфункція, гіпоксія внаслідок патологічного окисного стресу, дефіцит вітаміну D та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), нейрогенні порушення (метаболічна невропатія) сечового міхура, гормональні дисбаланси тощо. Ці механізми посилюються з віком і неминуче відбиваються на ключових функціях сечового міхура, включаючи бактерицидну функцію уротелію (Tamma et al., 2015; Yosef et al., 2016; Parsons, 2002; Grover et al., 2011; Sanford & Rodriguez, 2017). Така точка зору обумовлює назрілу необхідність ширше застосовувати в рутинній клінічній практиці системний підхід щодо РХБЦ, не обмежуючись локальними лікувально-діагностичними заходами, спрямованими переважно на якісну та кількісну оцінку бактеріурії, визначення антибіотикочутливості виділеного уропатогену.

Якщо системно підходити до проблеми РХБЦ, стає очевидно, що частота рецидивів зростає при загальному нездоров'ї жінки. Одна з причин – висока поширеність у популяції сучасних жінок згаданих метаболічних системних порушень, що мають сьогодні чіткі тенденції до омолодження та набувають характеру нових неінфекційних пандемій XXI ст. Ці системні порушення розвиваються після менопаузи,

неухильно прогресуючи з віком, і, зважаючи на збільшення середньої тривалості життя, супроводжують жінку практично всю другу половину життя, при цьому одночасно погіршується анатомо-функціональний стан сечового міхура (старіння сечового міхура, або сенільний детрузор) (Bunn et al., 2015; Singh et al., 2013). Отже, сьогодні для успішної профілактики та лікування РХБЦ вкрай важлива об'єктивна та повноцінна клініко-лабораторна інформація не лише про мікроорганізм, а й про макроорганізм. Результатом їхньої активної взаємодії стає інфекційно-запальний процес в уротелії, що становить патоморфологічну сутність бактеріального циститу (Elbadawi & Light, 1996). У доступній науковій літературі вкрай мало робіт з проблем РХБЦ, в яких крім локальних маркерів захворювання досліджувалися системні гормонально-метаболічні механізми, асоційовані з рецидивуючим інфекційно-запальним процесом в уротелії. Основний наголос зроблено на питання загальної та локальної імунологічної реактивності та фармакологічну імунокорекцію у даній категорії пацієнток (Chen et al., 2021).

У рамках сучасної інтегративної концепції патогенезу РХБЦ поступово приходять розуміння того, що інфекційно-запальний процес у сечовому міхурі – результат взаємодії та боротьби патогенних мікроорганізмів із захисними системами макроорганізму, представленими у всіх структурних елементах органа. Першим у цю боротьбу включається саме уротелій, від адекватності та достатності функцій якого в кінцевому підсумку залежить результат цієї боротьби: або виникне транзиторна бактеріурія та гострий цистит, або розвинеться тривалий РХБЦ (Wagenlehner et al., 2011).

Велике значення у розвитку та підтримці хронічного циститу мають атрофічні процеси у жінок у постменопаузі (Calleja-Agius & Brincat, 2015). Одними з найважчих станів, які також є проявами хронічного циститу, є цисталгія (Mishell, 2006) та інтерстиціальний цистит, які не піддаються стандартній консервативній терапії (Giannantoni et al., 2012).

У сучасних умовах світової антибіотикорезистентності, коли можливості ефективної та безпечної антимікробної хіміотерапії часто практично вичерпані, раціональне управління інфекційними захворюваннями сечового міхура може лежати у площині міждисциплінарного інтегративного підходу при індивідуальному плануванні лікувально-діагностичних заходів. У рутинній урологічній практиці лікар, як правило, не згадує особливості системного метаболічного статусу кожної пацієнтки, а судомно намагається підібрати черговий антибіотик для купірування

чергового загострення РХБЦ. Такий підхід сьогодні все частіше дає клініко-лабораторні збої, формуючи нерідко неправдиві уявлення про невиліковність РХБЦ. Проведене пілотне дослідження продемонструвало важливість оцінки системного метаболічного статусу у хворих із цією патологією. Виявлено, що такі порушення, як дефіцит омега-3 ПНЖК, що асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, дефіцит вітаміну D та латентний дефіцит заліза, запускають ще один найважливіший системний механізм РХБЦ – системну (і, очевидно, регіонарну) гіпоксію. Усі ці елементи метаболічного "порочного кола" продовжують персистувати, прогресувати, при цьому обтяжуючи один одного, створюючи вкрай несприятливі умови для функціонування уретелію та інших структур сечового міхура. З урахуванням медико-соціальної та економічної значущості РХБЦ необхідні подальші інтегративні дослідження з вивчення ролі системних метаболічних факторів та їх взаємодії з механізмами локального сечоміхурового захисту, щоб запропонувати вирішення проблеми фармакотерапії цього одного з найчастіших урологічних захворювань у амбулаторній практиці (Wagenlehner et al., 2018).

КЛІНІКА

Рецидивуючий перебіг захворювання знижує якість життя пацієнок, порушує як фізичний стан, так і емоційне здоров'я жінок. Це змінює тонус вегетативної нервової системи, що, своєю чергою, призводить до місцевих патологічних змін у стінці сечового міхура. Персистуюча інфекція сечових шляхів, негативні емоції, пов'язані з нею, та постійні стреси здатні призвести до функціональних порушень сечовипускання та хронізації циститу (Chermansky & Guirguis, 2022).

При інтерстиціальному циститі відбувається зміна фаз перебігу запального процесу, що призводить до яскраво вираженого больового синдрому та поступового зменшення ємності сечового міхура, з наростаючими явищами дизурії (Meijlink, 2014; Rosen, 2014). Така клінічна картина та супроводжуючі її морфологічні прояви говорять про циклічність характеру захворювання, із частою зміною епізодів ремісій та загострень (Giannantoni et al., 2012; Mauro & Natale, 2014).

Усі ці стани надзвичайно важко піддаються консервативній терапії, що спонукає численні дослідження до пошуку нових методів лікування (Liulko et al., 1988).

ДІАГНОСТИКА

Відповідно до вітчизняних клінічних рекомендацій, у процесі клінічної діагностики циститу оцінюються такі симптоми (Pasičnikov, 2011):

- різі та печіння при сечовипусканні;
- часті хворобливі сечовипускання малими порціями;
- ноктурія;
- імперативні та хибні позиви до сечовипускання;
- біль у надлонній ділянці;
- каламутна, з неприємним запахом сеча;
- гематурія.

Вищеперелічені симптоми повинні безпосередньо супроводжувати акт сечовипускання. Поява ж сверблячки, печіння та дискомфорту поза актом сечовипускання (до або після), наявність у пацієнтки піхвових виділень вимагає проведення додаткової діагностики патологічних процесів піхви та/або постменопаузального генітоуринарного синдрому.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), діагностика неускладненого циститу у жінок без інших факторів ризику заснована на ретельному зборі анамнезу симптомів порушеного сечовипускання. Полегшити роботу лікаря допомагає опитувальник оцінки симптомів гострого циститу ACSS (Wagenlehner et al., 2011). Для діагностики гострого неускладненого циститу можна використовувати тест-смужки для виявлення підвищеного рівня лейкоцитарної естерази та позитивного нітритового тесту сечі. У вітчизняних рекомендаціях також зазначено, що посів сечі рекомендується при підозрі на гострий пієлонефрит, у пацієнок з атиповими, персистуючими або рецидивними симптомами, при ускладненому або рецидивному циститі та у вагітних (Pasičnikov, 2011).

Для виявлення типу та джерела бактеріурії у пацієнок із рецидивними ІСШ проводяться:

- дворазове бактеріологічне дослідження сечі;
- бактеріологічні дослідження зішкрібків з цервікального каналу, перед піхвою та уретрою. Дослідження видової та кількісної структури піхвової мікрофлори (бактеріологічне дослідження виділень із піхви);
- бактеріологічне дослідження кишкової мікробіоти пацієнтки;
- обстеження партнера щодо наявності значної бактеріоспермії – дослідження видової та кількісної структури мікрофлори секрету передміхурової залози/єякуляту (бактеріологічне дослідження).

Основними завданнями обстеження в умовах стаціонару є бактеріологічна верифікація збудника та діагностика структурних та функціональних порушень, які можуть призводити до розладів уродинаміки нижніх сечових шляхів.

План комплексного обстеження у хворих із хронічним циститом повинен включати:

- збір скарг, анамнезу, використання анкетування, щоденника сечовипускання;
- огляд, що включає дослідження у гінекологічному кріслі «у дзеркалах»;
- загальноклінічні лабораторні аналізи;
- бактеріологічне дослідження сечі, посіву зі статевих шляхів;
- діагностику урогенітальних інфекцій;
- ультразвукове дослідження сечової системи та органів малого таза;
- уродинамічне дослідження за показаннями;
- цистоскопію та біопсію сечового міхура (після усунення активного запалення).

Диференціально-діагностичний скринінг повинен бути націлений на пошук наступних захворювань:

- склероз шийки сечового міхура;
- дистальний стеноз сечівника;
- генітальний пролапс (цистоцеле, ректоцеле);
- нейрогенні порушення сечовипускання;
- інтравагінальна дистопія зовнішнього отвору сечівника;
- вузький інтроїтус, уретрогіменальні спайки;
- зниження захисної функції уротелію (гіпоестрогенія);
- ендометріоз, аденоміоз;
- псевдополіпоз шийки сечового міхура;
- інфекційно-запальні захворювання статевих органів (вестибуліт, кольпіт, цервіцит);
- онкологічні захворювання (рак сечового міхура, пухлини геніталій);
- туберкульоз.

Необхідно також пам'ятати про так звані L-форми бактерій – змінні форми бактерій, що характеризуються повною або частковою втраченою клітинної стінки, поліморфізмом мікроструктур, що формують колонії, складними та різноманітними механізмами відтворення, здатністю до стабілізації та реверсії в бактеріальній культурі. Вони можуть давати негативні посіви сечі, внаслідок крихкості та ролі протопластів та L-форм мікроорганізмів. L-форми більш стійкі до зовнішніх впливів, не зростають на звичайних живильних середовищах, тому їх дуже важко ідентифікувати. Встановлено можливість розвитку L-форм практично в усіх видів мікро-

організмів, які беруть участь у розвитку інфекцій сечовивідних шляхів (Escribá et al., 1991). Було показано, що L-форми виникають спонтанно або індуковано – під впливом агентів, що блокують синтез клітинної стінки: антибіотиків (пеніциліни, циклосерин, цефалоспорини, ванкоміцин), ферментів (лізоцим, амідаза, ендопептидаза), ультрафіолетових і рентгенівських променів, амінокислоти гліцину.

На загальну думку, слід категорично відмовитися від катетеризації сечового міхура з метою отримання сечі на дослідження. Нині, численними дослідженнями показано не інформативність та небезпеку таких маніпуляцій з точки зору розвитку госпітальної та суперінфекції у хворих. Для дослідження рекомендовано спрямовувати середню порцію сечі, взяту після звичайного гігієнічного туалету геніталій (Kwok et al., 2022).

Визначено важливість бактеріологічного дослідження вагінального виділення для виявлення уропатогенів та виключення інфекцій, що передаються статевим шляхом. Сучасні рекомендації обмежують широке застосування інструментальних методів діагностики внаслідок їх малої діагностичної цінності при гострому та рецидивному циститі. Жінкам до 40 років не рекомендується рутинне проведення УЗД нирок, сечового міхура та/або цистоскопії. Винятком є випадки диференціальної діагностики сечокам'яної хвороби, обструкції сечових шляхів, інтерстиціального циститу або уротеліального раку. Пацієнткам старше 40 років УЗД сечового міхура рекомендується для виключення злякисних новоутворень, каменів сечового міхура або інтрамурального відділу сечоводу, наявності залишкової сечі, при пролапсі тазових органів та нейрогенних розладах сечовипускання. Цистоскопія з біопсією призначається при макрогематурії, підозрі на новоутворення або туберкульоз сечового міхура, а також у дослідних цілях. Урофлоуметрія з визначенням обсягу залишкової сечі виконується при порушенні сечовипускання, особливо на тлі відсутності ефекту від лікування.

Чітко сформульовані показання до госпіталізації при циститі. При виявленні макрогематурії, у разі тяжкого стану пацієнтки, особливо з декомпенсованим цукровим діабетом, імунодефіцитом будь-якої етіології, вираженою недостатністю кровообігу тощо; при ускладненому циститі, на тлі неадекватно функціонуючого цистостомічного дренажу та при неефективності лікування, неможливості проведення адекватної антибактеріальної терапії в амбулаторних умовах.

ЛІКУВАННЯ

Цілями лікування циститу, згідно з рекомендаціями Європейської групи з лікування інфекцій сечової системи ESIU, є швидке усунення клінічних симптомів захворювання та досягнення тривалого безрецидивного періоду. У рекомендаціях з урологічних інфекцій Європейської асоціації урологів пропонується лікування ІСШ антибактеріальними засобами з усуненням провокуючих чинників (Anger et al., 2019). Наголошується на необхідності максимальної раціоналізації антибактеріальної терапії гострого та рецидивуючого циститу з метою стримування антибіотикорезистентності (Brubaker et al., 2018; Dason et al., 2011; Daneman et al., 2020; Anger et al., 2019; Palacios-Baena et al., 2021).

Спостерігається зростання резистентності мікроорганізмів, серед яких *E. Coli* та *K. pneumoniae*. Також серйозним фактором є суперінфекція *C. difficile*. На сьогодні виділяється ціла низка проблемних антибіотиків, серед яких фторхінолони, цефалоспорини третього покоління, амінопеніциліни.

Загострення рецидивуючого циститу, згідно з вітчизняними клінічними рекомендаціями, лікуються за наступною схемою: фосфоміцину трометамол 3 г одноразово кожні 10 днів протягом трьох місяців або фуразидину калієву сіль у поєднанні з магнію карбонатом основним по 100 мг 2 рази бактеріологічного аналізу сечі та чутливості до антибіотиків.

У свою чергу, Американська урологічна асоціація зазначає, що термін антибактеріальної терапії не повинен перевищувати 7 днів і в деяких випадках можлива рекомендація самостійної ініціації антибіотикотерапії пацієнткою. Лікування гострого епізоду циститу зазвичай недостатньо і має братися до уваги ймовірність розвитку рецидивів. Для неспецифічної профілактики рецидивів ІСШ клінічні рекомендації Європейської асоціації урологів радять вживання великої кількості рідини (більше 1,5 л на добу), примусове сечовипускання відразу після статевих актів, відмова від використання сперміцидів та діафрагм як методи контрацепції. Жінкам у постменопаузальному періоді рекомендується місцева замісна гормональна терапія. Висока протирецидивна ефективність підтверджена для імуноактивної профілактики ІСШ (OM-89). Також до списку рекомендацій включені D-манноза, пробіотики, препарати журавлини, згадуються ендозвезикальні інстиляції гіалуроновою кислотою (Guay, 2009). Дані опції зараз активно вивчаються, накопичується клінічний

досвід їх використання і, ймовірно, ми найближчим часом отримаємо нові дані щодо ефективності їх застосування у пацієнок із рецидивною ІСШ. Відмічено, що посткоїтальна антибактеріальна профілактика рецидивів може використовуватися лише у разі безуспішності профілактичних заходів без застосування антибіотиків. Цей вид терапії довів збільшення ризику розвитку чергового рецидиву ІСШ за рахунок посилення дисбіозу кишечника та піхви крім значного негативного внеску у проблему антибіотикорезистентності уропатогенів. До списку заходів для профілактики рецидивів також включають терапію бактеріофагами. Найбільш перспективними вважаються неантимікробні варіанти протирецидивної профілактичної тактики при РІСШ. Одним із таких напрямків є D-манноза – моносахарид, який швидко всмоктується та через 30 хвилин досягає периферичних органів, практично не метаболізується в організмі людини, не впливає на вуглеводний обмін, виводиться у незмінному вигляді із сечею. Екскретуючись у сечу, зв'язується з адгезинами уропатогенної кишкової палички та інших уропатогенів, перешкоджаючи їх адгезії та розвитку інфекційно-запального процесу в уротелії (Parazzini et al., 2022). Комбінація двох метабіотиків D-маннозу та інуліну у високій добовій дозі 1,5 г, представлені в БАДі «Екоцистин», крім ефектної блокади адгезії уропатогену достовірно модулює кишкову мікробіоту, збільшуючи концентрацію корисних біфідобактерій та неуропатогенних видів *E. coli* (Kranjčec et al., 2014).

Проведені дослідження свідчать про зростання резистентності до більшості антимікробних препаратів серед позалікарняних штамів *Enterobacterales*, зокрема *E. coli* (Wagenlehner et al., 2018; Palacios-Baena et al., 2021).

Вивчення різних аспектів етіології, патогенезу, діагностики та лікування ХРЦ є міждисциплінарною проблемою урології, гінекології та репродуктології, оскільки велику частку таких хворих становлять саме жінки сексуально-активного та репродуктивного віку (Lee & Kuo, 2020).

Лікування хронічного циститу, в основному, полягає у застосуванні антимікробної терапії та попередженні подальшого пошкодження слизової оболонки. На жаль, антимікробна терапія не вирішує всі питання проблеми рецидивування циститу, його хронізації та нерідко – формування умов для інтерстиціального процесу в стінці сечового міхура (Siddiqui et al., 2012; Chermansky & Guirguis, 2022; Parsons, 2002). Існують деякі лікарські засоби, які використовуються для

попередження пошкодження слизової оболонки і/або її відновлення після перенесеного запального процесу. Необхідність такої терапії зумовлена тим, що при хронічному циститі, незалежно від етіології, має місце постійне ушкодження уротелію власної пластинки підслизового шару, що сприяє прогресуванню захворювання. Такі препарати вводяться за допомогою інстиляцій, а саме – безпосередньо в сечовий міхур через сечовий катетер. В останні роки відбувається інтенсивне вивчення групи розчинів для інстиляцій, які здатні зміцнювати тканинний каркас стінки сечового міхура і цим самим створювати умови для самостійного відновлення фізіологічних бар'єрних властивостей уротелію (Kallestrup et al., 2005; Kim et al., 2014). Одним із таких лікарських засобів є препарати гіалуронової кислоти (Nikitin, 2015; Kallestrup et al., 2005). Нині на ринку України представлено препарат вітчизняного виробника, що містить 80 мг гіалуронату натрію 0,16% в 50 мл фосфатного буферу.

Внутрішньоміхурове застосування гіалуронової кислоти є досить перспективним методом, але потребує проведення подальших рандомізованих досліджень (Nikitin, 2015; Ciani et al., 2016).

В даний час для лікування та профілактики ХРЦ бактеріальної етіології широко застосовуються такі препарати з доведеною ефективністю: ОМ-89 (Уро-Ваксом®), Уромун, Генферон та ін. (Wade et al., 2019).

Наявність в етіологічній структурі циститу як бактеріальної, так і вірусної інфекції є показанням для проведення комплексної антибактеріальної, противірусної та імуноактивної терапії (Grabe et al., 2011). Серед них фармацевтичною промисловістю зараз пропонується велика група препаратів, проте ефективність більшості з них не підтверджена результатами багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень (Wagenlehner, 2021). Крім того, для більшості з них показанням до застосування залишаються лише вірусні інфекції поза уrogenітальним трактом або профілактика хронічних запальних захворювань різної етіології та локалізації. І лише деякі з них показані для лікування гострих та рецидивуючих форм циститу, спричинених патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами (Kwok et al., 2022).

Терапія гострого циститу є насамперед етіотропною. Лікування хворих на хронічний цистит в умовах стаціонару має бути спрямоване не лише на ерадикацію збудника, але і на усунення причин, що сприяють персистенції сечової інфекції в організмі.

З метою відновлення уродинаміки та нормальної анатомії нижніх сечових шляхів необхідно використовувати хірургічні методи. Показання до оперативного лікування мають близько 6% хворих на хронічний цистит. Для усунення інфравезикальної обструкції запропоновано меатотомію, трансуретральну резекцію шийки сечового міхура, внутрішню уретротомію. У хворих із псевдополіпозом шийки сечового міхура електровапоризація шийки призводить до покращення результатів лікування хворих більш ніж у 1,5 рази. При хронічному рецидивному циститі та ектопії зовнішнього отвору уретри (жіночої гіпоспадії) рекомендується оперативне лікування з периопераційною протизапальною терапією і ранньою післяопераційною профілактикою рубцевих ускладнень в ділянці транспозиції міатусу препаратом Лонгідаза 3000 МО курсом 5 ін'єкцій внутрішньом'язово 1 раз на 5 днів, потім 10 ректальних супозиторіїв 1 раз на 3 дні (Gaber, 1981).

Разом з тим більшість хворих на хронічний цистит потребує консервативного лікування. Терапія циститу має бути комплексною, яка впливає на основні ланки патогенезу захворювання. В умовах стаціонару вибір антибактеріального препарату має бути заснований на принципі максимальної достатності, що передбачає використання вже на етапі емпіричної терапії засобів із доведеною високою клінічною ефективністю. Наступний перехід на цілеспрямовану терапію проводять після верифікації збудників та визначення рівня їхньої антибіотикорезистентності. Такий підхід дозволяє уникнути неадекватної емпіричної терапії та розвитку можливих ускладнень у хворих (Palacios-Baena et al., 2021).

Антибактеріальна терапія є основним напрямком у лікуванні хронічного циститу. Вибір антимікробного препарату в більшості випадків наводиться емпірично і визначається спектром антимікробної активності, фармакокінетикою препарату, комплаєнтністю, а також високим профілем безпеки та прийнятною вартістю (Maskell, 2010).

У відповідності до принципів доказової медицини для лікування сечової інфекції доцільно використовувати препарати з очікуваною 95%-вою ефективністю щодо збудників типових для даного регіону (клініки, стаціонару). Відповідно до діючих на сьогоднішній день офіційних рекомендацій такими препаратами є фторовані хінолони. У разі неускладнених інфекцій сечових шляхів препаратом вибору вважають ципрофлоксацин (Bleidorn et al., 2010). Разом з тим низка досліджень останніх років

показала суттєве зростання резистентності до ципрофлоксацину, яке серед хворих на урологічні стаціонари може досягати 20% (Palacios-Baen et al., 2021). Недоліком ципрофлоксацину є його низька активність щодо грамозитивних збудників. Істотною проблемою при його використанні є велика кількість представлених на фармацевтичному ринку генеричних препаратів ципрофлоксацину із сумнівною активністю, що багато в чому призводить до дискредитації діючої речовини та недовіри до цього препарату з боку клініцистів.

Враховуючи вищезазначені обставини, на сьогоднішній день деякі урологічні клініки воліють використовувати фторхінолон III (левофлоксацин, спарфлоксацин) або IV покоління (моксифлоксацин). Для цих препаратів характерні висока проникаюча здатність, створення великих терапевтичних концентрацій у тканинах та в клітинах. Наявність у фторхінолонів III, IV покоління тривалого періоду напіввиведення від 12 до 18 годин дозволяє використовувати ці препарати 1 раз на добу. Виходячи з принципу максимальної достатності, антибактеріальну терапію слід проводити в максимальній добовій дозі, що є доцільним і з погляду подолання механізмів резистентності збудника.

Наявність препарату першої лінії парентеральної форми є істотною перевагою при його використанні в стаціонарі. Для препаратів із парентеральним шляхом введення характерна висока біодоступність, відзначається велика прихильність до лікування у хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, полегшується контроль за лікуванням у пацієнтів зі зниженим інтелектом та літніх хворих, які нерідко складають більшу частину контингенту відділення. Широке поширення фторхінолонів в амбулаторній практиці призвело до значного зростання резистентності до них збудників сечової інфекції. В умовах стаціонару у таких пацієнтів хороших результатів вдається досягти при використанні аміноглікозидів III покоління (амікацин). З точки зору зниження нефро- та ототоксичних реакцій показано введення амікацину 1 г – 1 раз на добу в/м. У хворих з підозрою на госпітальну інфекцію при відповідному ступені тяжкості клінічних проявів, у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень, доцільно використання комбінованої терапії цефалоспорином III та IV покоління (цефотаксим, цефтраксон, цефепім 1 г – 2 р/добу в/в).

В умовах стаціонару поряд з клінічними даними, простим та зручним методом контролю ефективності емпіричної терапії є кількісна

оцінка ступеня бактеріурії при мікроскопії осаду сечі за Грамом. У будь-якому разі емпірична терапія проводиться до отримання розгорнутих результатів бактеріологічного дослідження та ПЛР-діагностики уrogenітальних інфекцій.

У хворих зі змішаною інфекцією, викликану умовно-патогенними бактеріями та збудниками, що передаються статевим шляхом препаратами вибору, є фторхінолони III та IV покоління. За наявності протипоказань до призначення фторхінолонів у таких хворих використовують послідовне призначення препаратів різних груп, рідше – комбінацію антибіотиків з урахуванням їх сумісності. При виявленні гонореї у пацієнта з циститом препаратом є цефтріаксон. Невідкладного призначення метронідазолу вимагають хворі на верифіковану трихомонадну інфекцію. Лікування урогенітальної інфекції, викликані *Chlam. trachomatis*, *Urea. urelyticum*, *Myc. hominis* зазвичай проводять після ерадикації умовно-патогенних збудників. Для ерадикації атипичних мікроорганізмів як другу лінію терапії використовують препарати тетрациклінового ряду і макроліди.

Після остаточної ідентифікації збудника та отримання антибіотикорезистограми корекція лікування для цілеспрямованої терапії, як правило, не складає труднощів. Виняток становлять хворі з інфекцією, викликану полірезистентними госпітальними штамами. Для таких хворих можливе призначення антибіотиків резерву з групи карбопенемів (меропенем 0,5–2 рази на добу в/в).

Звичайна тривалість використання антибіотиків за умов стаціонару становить 10–14 днів. Об'єктивними критеріями ефективності лікування вважають отримання негативного результату бактеріологічного посіву сечі та нормалізація рівня лейкоцитів в аналізах сечі. Слід зазначити, що цілеспрямована антибактеріальна терапія матиме стійкий клінічний ефект лише за усунення причин розвитку циститу. Їх пошук та корекція є основним завданням лікування хворих в умовах урологічного відділення.

Поряд з раціональною антибактеріальною терапією в стаціонарних умовах використовують низку додаткових методів консервативного лікування. З метою корекції афективних реакцій зумовлених ірритативними симптомами у хворих із вираженою психічною лабільністю доцільно використовувати трициклічні антидепресанти (амітриптілін 0,25; 0,5 на ніч). Амітриптілін має антихолінергічну дію, що зменшує гіперактивність сечового міхура і поряд з центральним седативним ефектом знижує вираженість поліакіурії.

Важливим патогенетичним моментом є протизапальна терапія. З цієї метою найефективніше використання нестероїдних препаратів у супозиторіях (вольтарен, кетонал, індометацин), які зазвичай призначають перед сном 1–2 рази на добу. Хороші результати досягаються при використанні антигістамінових препаратів та стабілізаторів опасистих клітин (ципрогептадин, задитен, цинаризин, атаракс). У деяких дослідженнях показана доцільність застосування у складі комплексної терапії ангіопротекторів та антагоністів кінінів (пармідин 0,25 3 рази на добу).

Істотна роль у ранньому усуненні найбільш тяжких для хворих на іритативні симптоми належить антихолінергічним препаратам (соліфенадин 5 мг 1 раз на добу, оксibuтинін 5 мг 2 рази на добу, толтеродин 2 мг 2 рази на добу). Важливою є та обставина, що постійний прийом селективних М-холінолітиків у хворих із гіперактивним сечовим міхуром ефективно усуває симптоми полакіурії, дозволяє покращити якість життя хворих та може розглядатися як основний шлях профілактики рецидиву сечової інфекції після виписки зі стаціонару.

При виявленні у пацієнок дисгормональних порушень, за погодженням із гінекологом, доцільним є призначення таблетованих гормональних препаратів, проведення замісної гормональної терапії з використанням естрогенвмісних вагінальних супозиторіїв (вестін на ніч протягом 2 тижнів, потім не менше 2 разів на тиждень протягом 3–6 місяців).

В останні роки для лікування рецидивуючої сечової інфекції запропоновано використовувати імунотерапію препаратами, що містять антигенний матеріал типових збудників (ліофінізований екстракт гідролізату 16 штамів *E. coli* – уро-вакс). Показано, що використання такої імунотерапії є прямою альтернативою низькодозовій антибіотикопротекції у хворих.

У лікуванні пацієнок із рецидивним циститом, у хворих із затяжним циститом із переважанням іритативної симптоматики, пацієнтів із полірезистентними та госпітальними штамми в умовах стаціонару може бути використана внутрішньоміхурова фармако-терапія. Внутрішньоміхурові інстиляції лікарських препаратів дозволяють створювати високі концентрації діючих речовин на поверхні уротелію та стінці сечового міхура, при цьому, як правило, відсутній ризик розвитку системних та побічних ефектів. Ця обставина набуває особливого значення при використанні антибактеріальних засобів, ферментів та гормональних препаратів, призначених для місцевого

застосування. На сьогоднішній день найбільший досвід накопичено з використання внутрішньоміхурової терапії диметилсульфоксидом (ДМСО, димексид, RIMSO-50). Найчастіше використовують монотерапію 30–50 мл 50%-вого розчину ДМСО у розведенні 0,5%-вого розчину новокаїну з експозицією 15–20 хв., 1–2 рази на тиждень. Диметилсульфоксид має антисептичні, протизапальні, знеболювальні, фібрино- та колагенолітичні властивості. Очевидно, слід вважати кращим використання комбінації ДМСО з кортикостероїдами (гідрокортизон 100 мг, кеналог). З метою корекції порушень мікроциркуляції та відновлення шару протективних мукополісахаридів слизової оболонки запропоновано використання гепарину 10 000 ОД у складі комбінованої внутрішньоміхурової терапії (Meng et al., 2018).

Істотну допомогу у стаціонарному лікуванні хворих з циститом надають фізіотерапевтичні методики. Хороші результати вдається отримати при використанні ендовезикального електрофорезу анестетиків (лідокаїн, маркаїн), гангліоблокаторів, спазмолітиків. Методика заснована на покращенні проникнення лікарської речовини у стінку сечового міхура під дією постійного електричного струму (іонофорез). Позитивні результати дає внутрішньоміхурова низькоенергетична лазеротерапія.

Цистит є одним із найпоширеніших захворювань на планеті. Етіологічними факторами цього захворювання є висхідна інфекція, спричинена бактеріями кишкової групи, що виникає на тлі дефіциту місцевих механізмів захисту та наявності уродинамічних порушень. Низька ефективність терапії хронічного циститу обумовлена недотриманням алгоритму обстеження хворих, нераціональним вибором антибіотиків, а також обмеженістю виключно етіотропного підходу в лікуванні. Головними завданнями стаціонарного обстеження у хворих на хронічний цистит є визначення збудника та його резистентності, діагностика захворювань, анатомічних аномалій та функціональних розладів, які можуть призводити до порушення уродинаміки. Основою стаціонарного лікування хворих із хронічним циститом є етіопатогенетичний підхід, який полягає в усуненні причин, що сприяють розвитку рецидивів захворювання, ерадикації збудника та впливи на головні ланки патогенезу за допомогою всіх доступних лікувальних факторів.

Ця проблема має також високу соціальну значимість. Поширеність хронічного циститу серед жінок віком 20–40 років сягає 40% (He et al., 2022). При цьому захворювання біліше ніж у 50% випадків призводить до втрати працездатності

(Foxman, 2003) та розвитку психоемоційних порушень, позбавляє жінок повноцінного нічного сну та звичного способу життя (Chen et al., 2022; Thomas-White et al., 2023). Таким чином, висока

медична та соціальна значущість цієї проблеми зумовлює необхідність розробки нових методів діагностики та лікування хронічного циститу.

REFERENCES

- Albert, X., Huertas, I., Pereiró, I. I., Sanfélix, J., Gosalbes, V., & Perrota, C. (2004). Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, CD001209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>
- Anger, J., Lee, U., Ackerman, A. L., Chou, R., Chughtai, B., Clemens, J. Q., & et al. (2019). Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol.*, 202(2), 282-289. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000296>
- Biloruskyi, B. O., & Stroi, O. O. (2017). Suchasni pidkhody do likuvannya khronichnoho tsystytu u zhinok. [Modern approaches to the treatment of chronic cystitis in women.]. *Liky Ukrainy*, 5(211), 33-35.
- Birder, L. A., & de Groat, W. C. (2007). Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat. Clin. Pract. Urol.* 4(1), 46–54. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0672>
- Bleidorn, J., Gágyor, I., Kochen, M. M., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2010 May 26). Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med.*, 8(30). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>
- Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyère, F., & et al. (2021). EAU Guidelines on urological infections. *European Association of Urology*, 74 p.
- Brubaker, L., Carberry, C., Nardos, R., Carter-Brooks, C., & Lowder, J. L. (2018). American Urogynecologic Society best-practice statement: recurrent urinary tract infection in adult women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.*, 24(5), 321–335. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000550>
- Bunn, F., Kirby, M., Pinkney, E., & et al. (2015). Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int. J. Clin. Pract.*, 69(2), 199-217. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12518>
- Calleja-Agius, J., & Brincat, M. P. (2015). The urogenital system and the menopause. *Climacteric*, 18 (Suppl 1), 18-22. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>
- Chen, A., Shahiyan, R. H., & Anger, J. T. (2022 Jan). Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Treatment: A Systematic Review of Sexual Health Outcomes. *Sex Med Rev.*, 10(1), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2020.12.005>
- Chen, P.-Y., Lee, W.-C., & Chuang, Y.-C. (2021). Comparative safety review of current pharmacological treatments for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* 20(9), 1049-1059. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1921733>
- Chermansky, C.J., & Guirguis, M. O. (2022 May). Pharmacologic Management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urol Clin North Am.*, 49(2):273-282. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2022.01.003>
- Chiavaroli, C., & Moore, A. (2006). An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. *BioDrugs.*, 20(3), 141-149. <https://doi.org/10.2165/00063030-200620030-00001>
- Ciani, O., Arendsen, E., Romancik, M., Lunik, R., Costantini, E., Di Biase, M., Morgia, G., Fraga-là, E., Tomaskin, R., Bernat, M., Guazzoni, G., Tarricone, R., & Lazzeri, M. (2016 Mar 31). Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open.*, 6(3), e009669. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009669>
- Cicione, A., Cantiello, F., Ucciero, G., Salonia, A., & et al. (2014). Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations. *Int. J. Urol.*, 21(8), 763-768. <https://doi.org/10.1111/iju.12430>
- Constantinides, C., Manousakas, T., Nikolopoulos, P., Stanitsas, A., Haritopoulos K., & Giannopoulos, A. (2004 Jun). Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int.*, 93(9), 1262-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04850.x>
- Coudeyras, S., Jugie, G., Vermerie, M., & Forestier, C. (2008). Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated

- pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol.*, 2008, 549640. <https://doi.org/10.1155/2008/549640>
- Daneman, N., Chateau, D., Dahl, M., & et al. (2020). Fluoroquinolone use for uncomplicated urinary tract infections in women: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(5), 613-618. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.016>
- Dason, S., Dason, J. T., & Kapoor, A. (2011). Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.*, 5(5):316-322. <https://doi.org/10.5489/cuaj.687>
- EARSS: European antimicrobial resistance surveillance system (2002–2007).
- Elbadawi, A. E., & Light, J. K. (1996). Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int.*, 56(3), 137-162. <https://doi.org/10.1159/000282832>
- Escribá, F. D., Talero, T. S., & Pérez, G. R. (1991 Jun) The role of E. coli adhesins in the pathogenesis of urinary infection. *Rev Clin Esp.*, 189(1), 8-13.
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Togiias, A. G., Karadima, M., Kapaskelis, A. M., Rafailidis, P. I., & et al. (2010). Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*, 65(9):1862-1877. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq237>
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 113 (Suppl 1A), 5S-13S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9)
- Foxman, B. (2003 Feb). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.*, 49(2), 53-70. <https://doi.org/10.1067/mda.2003.7>
- Foxman, B. (2014 Mar). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.*, 28(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Foxman, B., Barlow, R., d'Arcy, H., Gillespie, B., & Sobel, J. D. (2000 Nov). Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.*, 10(8), 509-515. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(00)00072-7)
- Gaber, M. (1981 Jul). Female relative hypospadias: clinicopathologic features. *Urology*, 18(1), 27-31. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(81\)90490-8](https://doi.org/10.1016/0090-4295(81)90490-8)
- Giannantoni, A., Bini, V., Dmochowski, R., Hanno, P., Nickel, J. C., Proietti, S., & Wyndaele, J. J. (2012). Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *European Urology*, 1(61), 29-53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.069>
- Grabe, M. & et al. (2015). EAU Guidelines on Urological Infections
- Grabe, M., Bjerklund Johansen, T. E., Botto, H., Cek, M., Naber, K. G., Tenke, P., & Wagenlehner, F. M. E. (2011). *Guidelines on urological infections. In: Urology EAo, editor. European Association of Urology guidelines.* Arnhem, Netherlands: European Association of Urology, 112 p.
- Grover, S., Srivastava, A., Lee, R., & et al. (2011). Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Ther. Adv. Urol.* 3(1), 19-33. <https://doi.org/10.1177/1756287211398255>
- Guay, D. R. P. (2009). Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*, 69(7), 775-807. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00002>
- He, C., Fan, K., Hao, Z., Tang, N., Li, G., & Wang, S. (2022 Jun 21). Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review. *Front Vet Sci.*, (9), 900847. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.900847>
- Hooton, T. M. (2012). Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, (366), 1028-1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., & et al. (2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 50, 625-663. <https://doi.org/10.1086/650482>
- Hsu, C. Y., Lin, C. L., & Kao, C. H. (2020). Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster. *Int J Environ Res Public Health.*, 17(7), 2228. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072228>
- Huber, M., Krauter, K., Winkelmann, G., Bauer, H. W., Rahlfs, V. W., Lauener, P. A., Blessmann, G. S., & Bessler, W. G. (2000 Dec). Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. *Int J Immunopharmacol.*, 22(12), 1103-1111. [https://doi.org/10.1016/s0192-0561\(00\)00070-9](https://doi.org/10.1016/s0192-0561(00)00070-9)
- Iremashvili, V. V. (2008). Infektsii mochevyvodyashchikh putey: sovremennyy vzglyad na problemu [Urinary tract infections: a modern view of the problem]. *Zdorov'e muzhchiny*, (1), 38-41.
- Jhang, J. F., Hsu, Y. H., Peng, C. W., Jiang, Y. H., Ho, H. C., & Kuo, H. C. (2018). Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrom. *J. Urol.*, 200(3):590-596. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.133>

- Jones, C. A., & Nyberg, L. (1997). Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology*, 49(5A Suppl), 2. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80327-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80327-6)
- Kallestrup, E. B., Jorgensen, S. S., Nordling, J., & Hald, T. (2005). Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 39(2), 143-147. <https://doi.org/10.1080/00365590410015876-1>
- Kaye, K. S., Bhowmick, T., Metallidis, S., Bleasdale, S. C., Sagan, O. S., Stus, V., & et al. (2018). Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(8), 788-799. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0438>
- Kim, A., Lim, D., Song, M., & Choo, M.-S. (2014). Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/ Painful Bladder Syndrome. *Int. Neurourol. J.* 18, 163-167. <https://doi.org/10.5213/inj.2014.18.3.163>
- Kranjčec, B., Papeš, D., & Altarac, S. (2014 Feb). D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.*, 32(1):79-84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>
- Kwok, M., McGeorge, S., Mayer-Coverdale, J., Graves, B., Paterson, D. L., Harris, P. N. A., Esler, R., Dowling, C., Britton, S., & Roberts, M. J. (2022 Nov). Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.*, 130(Suppl 3), 11-22. <https://doi.org/10.1111/bju.15756>
- Lazzeri, M., & Montorsi, F. (2011 Jul). The therapeutic challenge of "chronic cystitis": search well, work together, and gain results. *Eur Urol.*, 60(1):78-80. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.039>
- Lee, G., Romih, R., & Zupančič, D. (2014). Cystitis: from urothelial cell biology to clinical applications. *Biomed Res. Int.* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/473536>
- Lee, P. J., & Kuo, H. C. (2020). High incidence of lower urinary tract dysfunction in women with recurrent urinary tract infections. *Low Urin Tract Symptoms.*, 12(1):33-40. <https://doi.org/10.1111/luts.12280>
- Liulko, A. V., Volkova, L. N., & Sukhodolskaia, A. E. (1988). *Tsistit [Cystitis]*. Kyiv: Zdorov'e, 176 p.
- Maskell, R. M. (2010 May). The natural history of urinary tract infection in women. *Med Hypotheses.*, 74(5):802-806. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.011>
- Mauro, C., & Natale, F. (2014). Gynecological disorders in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *International Urology and Nephrology*, 21(1). 85-88. <https://doi.org/10.1111/iju.12379>
- Meijlink, J. M. (2014). Interstitial cystitis and the painful bladder: A brief history of nomenclature, definitions and criteria. *International Journal of Urology*, 21, 4-12. <https://doi.org/10.1111/iju.12307>
- Meng, E., Hsu, Y-Ch., & Chuang, Y-Ch. (2018 Jan). Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). *Low Urin Tract Symptoms.*, 10(1):3-11. <https://doi.org/10.1111/luts.12214>
- Mishell, D. R. Jr. (2006 Mar). Chronic pelvic pain in women: Focus on painful bladder syndrome/Interstitial cystitis. *J Reprod Med.*, 51(Suppl 3), 225-226.
- Morales, A., Emerson, L., & Nickel, J. C. (1997). Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory cystitis. *Urology*, 49(Suppl 5A), 111. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00183-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00183-0)
- Motsch, J., Murta de Oliveira, C., Stus, V., Köksal, I., Lyulko, O., Boucher, H. W., Kaye, K. S., File, T. M., Brown, M. L., Khan, I., Du, J., Joeng, H. K., Tipping, R. W., Aggrey, A., Young, K., Kartsonis, N. A., Butterton, J. R., & Paschke, A. (2020 Apr 15). RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.*, 70(9):1799-1808. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz530>. PMID: 31400759, PMCID: PMC7156774.
- Mumm, J. N., Osterman, A., Ruzicka, M., Stihl, C., Vilsmaier, T., Munker, D., Khatamzas, E., Giesen-Jung, C., Stief, C., Staehler, M., & Rodler, S. (2020). Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol.*, 78(4):624-628. <https://doi.org/10.1016/j.euru-ro.2020.05.013>
- Naber, K. G., Alidjanov, J. F., Dekthiar, Y. M., Molchanov, R. M., Sonnyk, E. G., Pasichnikov, S. P., Samchuk, P., Stus, V. P., Havva, N. V., Antonyan, I. M., Pilatz, A., & Wagenlehner, F. M. E. (2022). Ukrainian Version of the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) for Diagnostics and Patient-Reported Outcome of Acute Uncomplicated Cystitis. Part I. Linguistic validation and Cognitive assessment. *Urologiya*, 26(1), 5-11. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.26.1.2022.260442>

- Naber, K. G., Schito, G., Botto, H., Palou, J., & Mazzei, T. (2008). Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 54(5):1164-1175.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>
- Nicolle, L. E. (2005). Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 16, 349-360. <https://doi.org/10.1155/2005/385768>
- Nicolle, L. E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J. C., Schaeffer, A., & Hooton, T. M. (2005). Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, (40), 643-654. <https://doi.org/10.1086/427507>
- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., & et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 68(10):1611-1615.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz021>
- Nikitin, O. D. (2015). Suchasnyi pidkhid do infra-vezikalnoi terapii khronichnoho tsystytu [The modern approach to intravesical therapy of chronic cystitis]. *Health of Man*, 4(55), 17–22. [https://doi.org/10.30841/2307-5090.4\(55\).2015.104493](https://doi.org/10.30841/2307-5090.4(55).2015.104493)
- Palacios-Baena, Z. R., Giannella, M., Manissero, D., & et al. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 27, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>
- Parazzini, F., Ricci, E., Fedele, F., Chiaffarino, F., Esposito, G., & Cipriani, S. (2022 Jun 15). Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomed Rep.*, 17(2), 69.
<https://doi.org/10.3892/br.2022.1552>
- Parsons, C. L. (2002). Chronic cystitis: epidemiology and clinical presentation. *Clin Obstet Gynecol*, (45), 242. <https://doi.org/10.1097/00003081-200203000-00025>
- Parsons, C. L., Stein, P. C., Bidair, M., & Lebow, D. (1994). Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodynamics*, (13), 515.
<https://doi.org/10.1002/nau.1930130503>
- Pasiechnikov, S. P. (2011). *Urolohiya. Diyuchi protokoly nadannya medychnoyi dopomohy [Urology. Current medical care protocols]*. Kyiv: TOV "Doktor-Medi", 626 p.
- Pasiechnikov, S. P. (2016). Tsystyt: etiopatohenez, klasyfikatsiya, klinichna kartyna, diahnozyka, likuvannya [Cystitis: etiopathogenesis, classification, clinical picture, diagnostics, treatment]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 114(4), 34–37. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-99100-tsistit-etopatohenez-klasifikatsiya-klinichna-kartyna-diaagnostika-likuvannya>
- Pierce, A. N., & Christianson, J. A. (2015). Stress and chronic pelvic pain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 131, 509-535.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.11.009>
- Raz, R., Chazan, B., Kennes, Y., Colodner, R., Rotenstreich, E., Dan, M., Lavi, I., & Stamm, W. (2002 May 1). Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis.*, 34(9):1165-9.
<https://doi.org/10.1086/339812>
- Robles, M. T. S., Cantalupo, P. G., Duray, A. M., Freeland, M., Murkowski, M., van Bokhoven, A., Stephens-Shields, A. J., Pipas, J. M., & Imperiale, M. J. (2020). Analysis of viruses present in urine from patients with interstitial cystitis. *Virus Genes.*, 56(4), 430-438.
<https://doi.org/10.1007/s11262-020-01767-z>
- Rosen, J. M., & Klumpp, D. J. (2014). Mechanisms of pain from urinary tract infection. *Int. J. Urol.*, 21I(Suppl 1), 26-32.
<https://doi.org/10.1111/iju.12309>
- Sanford, M. T., & Rodriguez, L. V. (2017). The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.*, 27(3), 268-273. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000379>
- Shigehara, K., Sasagawa, T., & Namiki, M. (2014). Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: a mini-review. *J Infect Chemother.*, 20(12):741-747.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.033>
- Siddiqui, H., Lagesen, K., Nederbragt, A. J., Jeanson, S. L., & Jakobsen, K. S. (2012). Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiology*, 12(9), 205 p.
- Singh, S., van Herwijnen, I., & Phillips, C. (2013). The management of lower urogenital changes in the menopause. *Menopause Int.*, 19(2), 77-81.
<https://doi.org/10.1177/1754045313481536>
- Sonal, G., Abhishek, S., Richard, L., & Ashutosh, K. T. (2011). Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. *Therapeutic Advances in Urology*, 3(1), 19-33.
<https://doi.org/10.1177/1756287211398255>

- Speer, L. M., Mushkbar, S., & Erbele, T. (2016). Chronic pelvic pain in women. *Am. Fam. Physician.*, 93(5), 380-387.
- Stus, V. P., Rusinko, I. M., Ukrainets, E. P., Krasnov, V. N. & et al. (2015). Rol preparatov gialuronovoi kisloty v kompleksnom lechenii khronicheskoho tsistita [The role of hyaluronic acid preparations in the complex treatment of chronic cystitis]. *Urologiya*, 19(3), 331–333.
- Tamma, S. M., Shorter, B., Toh, K. L. & et al. (2015). Influence of polyunsaturated fatty acids on urologic inflammation. *Int. Urol. Nephrol.* 47(11), 1753-1761. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1108-8>
- Tenke, P., Köves, B., Nagy, K., Hultgren, S. J., Mendling, W., Wullt, B., Grabe, M., Wagenlehner, F. M. E., Cek, M., Pickard, R., Botto, H., Naber, K. G., & Johansen, T. E. B. (2012 Feb). Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.*, 30(1), 51-57. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0689-9>
- Thomas-White, K., Navarro, P., Wever, F., King, L., Dillard, L. R., & Krapf, J. (2023 Jan-Dec). Psychosocial impact of recurrent urogenital infections: a review. *Womens Health (Lond)*, (19), 17455057231216537. <https://doi.org/10.1177/17455057231216537>
- Vautrin, N., Dahyot, S., Leoz, M., Caron, F., Grand, M., Feldmann, A., Gravey, F., Legris, S., Ribet, D., Alexandre, K., & Pestel-Caron, M. (2023 Nov). Are Escherichia coli causing recurrent cystitis just ordinary Uropathogenic E. coli (UPEC) strains? *bioRxiv*. 9, 2023.11.08.566351. <https://doi.org/10.1101/2023.11.08.566351>
- Vozianov, O. F., Liulko, O. V. (2001). *Atlas-kerivnytsvo z urolohii [Atlas-guide to urology]*. Dnipropetrovsk: RVA “Dnipro-VAL”, 2, 674 p.
- Wade, D., Cooper, J., Derry, F., & Taylor, J. (2019). Uro-Vaxom[®] versus placebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction: a randomised controlled feasibility study. *Trials.*, 20(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3275-x>
- Wagenlehner, F. M. (2021). New antibiotics in the treatment of urinary tract infections. *Urologiya*, 25(2), 97-101. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.25.2.2021.238219>
- Wagenlehner, F. M. E., Bjerklund, J. T. E., Cai, T., Koves, B., Kranz, J., Pilatz, A., & et al. (2020). Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.*, 17(10), 586–600. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>
- Wagenlehner, F. M. E., Vahlensieck, W., Bauer, H. W., Weidner, W., Piechota, H. J., & Naber, K. G. (2013 Mar). Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol.*, 65(1), 9-20.
- Wagenlehner, F. M., Abramov-Sommariva, D., Martina, Höller M., Steindl, H., & Naber, K. G. (2018). Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol. Int.*, 101(3), 327-336. <https://doi.org/10.1159/000493368>
- Wagenlehner, F. M., Hoyme, U., Kaase, M., Funfstuck, R., Naber, K. G., & Schmiemann, G. (2011). Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*, (108), 415-423. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0415>
- Wagenlehner, F., Wullt, B., Ballarini, S., Zingg, D., Naber, K. G. (2018). Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, 18(1):107-117. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1359543>
- Wang, X., Liu, W., O'Donnell, M., Lutgendorf, S., Bradley, C., Schrepf, A., Liu, L., Kreder, K., & Luo, Y. (2016 Dec 21). Evidence for the Role of Mast Cells in Cystitis-Associated Lower Urinary Tract Dysfunction: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Animal Model Study. *PLoS One.*, 11(12):e0168772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168772>
- Yosef, A., Allaire, C., Williams, C. & et al. (2016). Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 215(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.023>