

Распространенность, факторы риска, патофизиология, потенциальные биомаркеры и лечение идиопатического цистита у кошек: Обновленный обзор

Источник: He C, Fan K, Hao Z, Tang N, Li G and Wang S (2022) Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review. Front. Vet. Sci. 9:900847.
doi: 10.3389/fvets.2022.900847

Краткое резюме

Идиопатический цистит кошек - широко распространенное заболевание в клиниках для мелких домашних животных, которое в основном проявляется такими признаками, как дизурия, странгурия, гематурия, поллакиурия и периурия. Этиопатогенез заболевания может включать взаимодействие между стрессорами окружающей среды, нейроэндокринной системой и мочевым пузырем пораженных кошек. Диагностические биомаркеры не были протестированы в клинических исследованиях, хотя теоретически они возможны, и поскольку клинические признаки заболевания сходны с признаками других заболеваний нижних мочевых путей у кошек, диагноз ставится методом исключения. Основным методом лечения заболевания является долгосрочная мультимодальная модификация окружающей среды (или обогащение), в то время как при хронических рецидивирующих случаях рекомендуются успокаивающие препараты и пищевые добавки. Тем не менее, многие лекарства нуждаются в оценке на предмет их эффективности и безопасности. Цель этого обзора - дать читателям всестороннее представление об идиопатическом цистите у кошек путем обобщения и обновления исследований, касающихся распространенности, факторов риска, этиологических гипотез, диагностических процедур, возможных методов лечения и прогноза заболевания.

Введение

Симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП), включая дизурию, странгурию, гематурию, поллакиурию и периурию (нечистоплотное поведение), являются частыми симптомами у кошек, и нечистоплотное поведение является причиной того, что миллионы кошек были отданы в приюты или подвергнуты эвтаназии (1). В 1970-х годах термин кошачий урологический синдром (КУС) широко использовался для обозначения всех медицинских проблем кошек, страдающих СНМП (2-4),

независимо от различных локализаций поражения, различных сочетаний клинических признаков и принципиально разных причин (5). Он использовался в более поздние десятилетия, и в настоящее время термин "заболевание нижних мочевых путей кошек" (ЗНМПК), как правило, является синонимом КУС, который также охватывает различные заболевания с разнородными причинами, которые поражают мочевой пузырь и/или мочеиспускательный канал кошек (6), поэтому у кошек с ЗНМПК наблюдается одно, несколько или все СНМП. Еще в 1984 году Осборн и др. рекомендовали заменить двусмысленные термины, такие как КУС, конкретными диагностическими терминами, относящимися к локализациям, причинам, морфологическим изменениям и патофизиологическим механизмам (7). В настоящее время, в соответствии с различными причинами, ЗНМПК можно классифицировать на идиопатический цистит кошек (ИЦК), мочекаменную болезнь, бактериальную инфекцию мочевыводящих путей (ИМП), неоплазию, анатомические аномалии развития и ятрогенные, поведенческие, метаболические или неврологические проблемы. Если после тщательного обследования точная причинно-следственная связь не установлена, может быть поставлен диагноз ИЦК (10, 11). ИЦК также упоминается как интерстициальный цистит кошек в некоторых исследованиях, и термины идиопатический цистит и интерстициальный цистит часто используются взаимозаменяемо (9). Слово "интерстициальный" было выбрано из-за сходства FIC с интерстициальным циститом /синдромом боли в мочевом пузыре (IC/BPS) у людей (12), таких как клинические признаки, склонность к рецидивам, сопутствующие заболевания и корреляции со стрессом (10, 13). Из-за сложности заболевания и его связи с психонейроэндокринными факторами IC/BPS также называют необъяснимым с медицинской точки зрения синдромом (14), синдромом центральной чувствительности (15) или функциональным соматическим синдромом (16). Аналогичным образом, хотя некоторые теории предполагают, что один или несколько взаимосвязанных механизмов могут вызывать дисфункцию нижних мочевых путей (НМП), а также сопутствующие заболевания в других системах и органах организма, точный этиопатогенез ИЦК еще не определен, и, таким образом, Баффингтон предложил использовать "синдром пандоры" в качестве временного названия для замены ИЦК до тех пор, пока не будет определен наиболее подходящий с медицинской точки зрения нозологический термин (13). Предварительные критерии диагностики "синдрома пандоры" включают наличие клинических признаков как в нижних мочевыводящих путях, так и в других системах органов; усиление и ослабление клинических признаков, связанных со стрессовыми событиями; и уменьшение тяжести клинических признаков после эффективного обогащения окружающей среды (17).

Однако, поскольку термин ИЦК использовался во время публикации многих статей, мы по-прежнему используем ИЦК вместо “синдрома пандоры” в этой статье, чтобы избежать путаницы. (8, 9).

Эпидемиология

Распространенность ИЦК

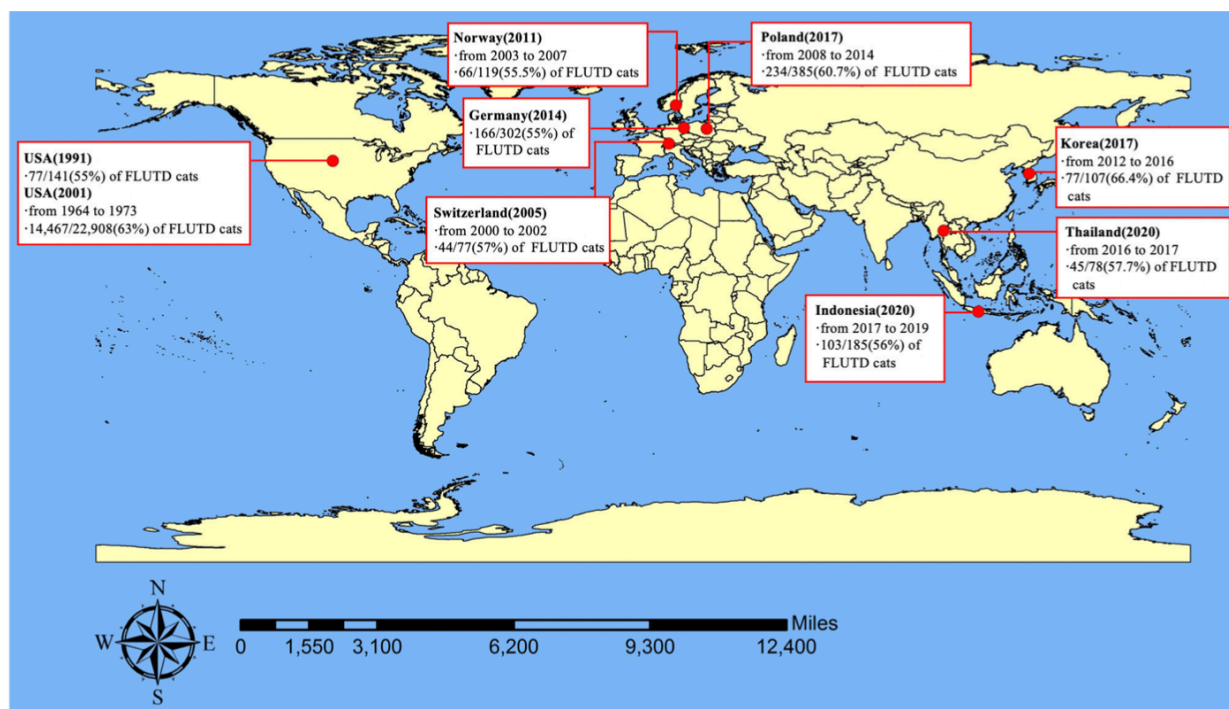


FIGURE 1 | Prevalence of FIC.

ЗНМПК - это спонтанный синдром, часто встречающийся в практике лечения мелких домашних животных, и, как сообщалось, его распространенность составила 1,5% в Соединенных Штатах (18), 4,4% в Великобритании (19), 2,67% в Корее (20) и 2,2% в Таиланде (21). Эти данные, в сочетании с некоторыми результатами, упомянутыми в обзоре Спаркса, и некоторыми неопубликованными данными (22), подтверждают, что ЗНМПК встречается часто, составляя $\approx 1,5-4,5\%$ от общего числа случаев заболевания кошек в ветеринарных клиниках. Сообщалось, что распространенность кошек, классифицированных как ИЦК у кошек с ЗНМПК, составляла 55% в 1991 году (23) и 63% в 2001 году в Соединенных Штатах (5), и, по оценкам, составляла 57% в Швейцарии (8), 55% в Германии (24), 55,5% в Норвегии (11), 60,7% в Польше (25), 66,4% в Корее (20), 57,7% в Таиланде (21) и 56% в Индонезии (26). Таким образом, можно сделать вывод, что распространенность ИЦК среди кошек с ЗНМПК варьировалась от 55% до примерно 67%, и ИЦК является наиболее частой причиной ЗНМПК (рис. 1). ИЦК может быть обструктивным или необструктивным, и необструктивный ИЦК является доминирующим

типом, который может проявляться тремя способами: единичным острым саморазрешающимся эпизодом (80-90%), часто повторяющимися эпизодами (2-15%) и персистирующими формами (2-15%) (27).

Факторы риска ИЦК

Факторы риска ИЦК различаются в разных странах из-за факторов окружающей среды, практики содержания, образа жизни кошек и других факторов, связанных с кошками (28, 29). Кроме того, многие исследования показали, что стресс может играть определенную роль в развитии ИЦК (30-33). Кратковременное или долгосрочное воздействие необычных внешних событий и непредсказуемых факторов, которые действуют как стрессоры, могут заставить кошек нервничать и испытывать страх (28, 31, 33), что приводит к ИЦК и демонстрации СНМП (34).

Почти все исследования сходятся во мнении, что самцы имеют повышенный риск развития ИЦК (11, 21, 25, 31). В некоторых исследованиях было высказано предположение, что кастрация связана с повышенным риском развития ИЦК (5, 20, 21). Обструкция мочеиспускательного канала (ОМК) относится к ситуации, когда кошки не могут мочеиспускаться в результате функциональной обструкции (идиопатической обструкции) или физической обструкции, такой как слизистые пробки или камни в мочеиспускательном канале (35). ОМК встречается с большей частотой у кастрированных самцов по сравнению с самками из-за их чрезвычайно узкой уретры (5, 9). Некоторые исследования показали, что кошки с ИЦК чаще бывают чистокровными (3, 31), длинношерстными (36) и среднего возраста (25, 37). Одно исследование показало, что кошки в возрасте от 2 до 7 лет имеют повышенный риск развития ИЦК по сравнению с кошками в возрасте до 1 года (5). Кроме того, во многих исследованиях было доказано, что избыточный вес в значительной степени связан с частотой возникновения ИЦК (20, 31-33). Кроме того, многие исследования показали, что кошки с ИЦК чаще едят сухой корм (21, 36) и пьют меньше воды, чем контрольные кошки (32). Кроме того, по-видимому, существует корреляция между количеством доступных лотков и количеством кошек в доме (21, 32, 36). Кроме того, многие исследования показали, что содержание кошек в закрытых помещениях в значительной степени связано с возникновением ИЦК (11, 20, 32, 36, 38). Кошки с ИЦК менее активны и менее склонны к охоте, чем в контрольной группе (32, 36), и, скорее всего, им не хватает доступа к возвышенностям (20, 33). Более того, некоторые исследования показали, что кошки с ИЦК чаще испытывают страх, тревогу и стресс, чем контрольная группа (11, 33), например, они склонны убегать и прятаться от незнакомых гостей (32). Кроме того, кошки, которые живут с другими кошками или животными, склонны к развитию ИЦК, особенно когда сохраняются конфликты между уязвимой кошкой и другими членами семьи (20, 31, 32). В стрессовых обстоятельствах звук, запах, внешний вид и действия другой кошки будут источниками угрозы и беспокойства, которые легко могут

спровоцировать ИЦК (30, 31). Кроме того, события, которые кошки воспринимают как менее безопасные и комфортные, такие как расположение тарелок с едой, мисок для воды и лотков (33), а также изменения в жизни кошек, такие как переезд (32, 36), могут быть в значительной степени связаны с возникновением ИЦК. Другие факторы риска, такие как сезонные колебания (36), режим кормления и (33), использование слипшегося наполнителя и совместное использование мисок с едой и водой с другими кошками в доме (20), также могут некоторым образом влиять на повышение вероятности ИЦК. Знание факторов риска ИЦК может помочь ветеринарам и владельцам домашних животных позаботиться о потенциальных стрессовых факторах и составить график обогащения окружающей среды (обсуждается позже) для кошек с ИЦК, или, что еще лучше, оптимизировать окружающую среду на ранних этапах жизни кошек и, таким образом, предотвратить СНМП, связанные с ИЦК (39).

Патогенез

Основываясь на имеющихся доказательствах, ИЦК представляет собой сложный синдром с множеством причин (10).

Существуют отдельные, но потенциально взаимосвязанные механизмы между окружающей средой, нейроэндокринной системой и мочевым пузырем пораженных кошек (17).

Согласно Баффингтону (13), возможные причины ИЦК можно разделить на три основные группы по этиологическим факторам: аномалии внутри просвета НМП называются локальными внешними аномалиями; изменения, происходящие в НМП, классифицируются как внутренние аномалии; и аномалии, происходящие из других систем органов, которые могут способствовать дисфункции НМП, называются внутренними аномалиями.

Локальные внешние аномалии

Когда-то считалось, что причиной ИЦК является бактериальная инфекция, поскольку быстрое начало и клинические признаки ИЦК схожи с ИМП (40), и считалось, что антимикробные препараты устраняют клинические признаки (10). Но на самом деле некоторые формы ИЦК саморазрешаются, что означает, что у пораженных кошек наступит спонтанная ремиссия через 5-10 дней независимо от того, получали они терапию или нет (10, 37).

Аналогичным образом, ранее была выдвинута гипотеза о том, что кристаллы мочи и слизистые пробки были причиной ИЦК, но затем эта теория оказалась неубедительной (10). Однако, хотя микробы и кристаллурия струвитного типа не являются частой причиной ИЦК, в некоторых аспектах они могут быть связаны с СНМП (41, 42).

Было высказано предположение, что вирусы, такие как калицивироз кошек (КК) (43) и вирус герпеса крупного рогатого скота типа 4 (ВГКРС-4), являются возбудителями ИЦК, по крайней мере, в некоторых случаях (10, 44).

Высокая распространенность антител к ВГКРС-4, присутствующих у кошек, пораженных ИЦК, и обострение клинических признаков у кошек с ИЦК, инфицированных ВГКРС-4 и КК, усиливают гипотезу (10). Более того, КК-U1 и КК-U2 являются двумя штаммами, выделенными только из мочи кошек с ИЦК (45), и это предполагает их уникальную роль в патогенезе заболевания (44). Тем не менее, хотя были исследованы некоторые функциональные компоненты, такие как соединительная молекула адгезии 1 и α 2,6-связанная сиаловая кислота КК (46, 47), требуются дополнительные исследования, определяющие патогенную роль вирусов в образовании ИЦК (10).

Внутренние аномалии

Стенка мочевого пузыря состоит из: уротелия, подслизистой оболочки и мускулатуры.

Уротелий многослойный и содержит три слоя: базальный, промежуточный и поверхностный апикальный слой, который содержит в основном крупные гексагональные клетки (также известные как зонтичные клетки) (48).

Поверхностные уротелиальные клетки отвечают за поддержание барьера мочевого пузыря, который в значительной степени зависит от трех элементов: высокорезистентных соединений между апикальными мембранами соседних уротелиальных клеток, слоя гликозаминогликанов (ГАГ), расположенного на просветной поверхности уротелиальных клеток, и уникального липидного и белкового состава мембран уротелиальных клеток (49).

Все, что изменяет структурные или функциональные характеристики соединений ГАГ, нарушает активные транспортные механизмы и/или непосредственно повреждает уротелий, может привести к нарушению барьера мочевого пузыря (10).

У кошек с ИЦК было задокументировано снижение концентрации в моче общего количества ГАГ (50, 51) и некоторых компонентов слоев ГАГ, таких как хондроитинсульфат (51), перлекан, бигликан и декорин (49).

Кроме того, сообщалось о снижении экспрессии белка zonula occludens-1 (ZO-1), составляющей комплекса плотных соединений (52), при биопсии мочевого пузыря кошек с ИЦК.

Более того, у кошек с ИЦК была выявлена аномальная экспрессия маркеров клеточной дифференцировки, таких как уроплакин, кератин 20, Е-кадгерин (49) и АЕ-31 (52), что может указывать на их адаптацию к нарушенному проницаемому мочевому пузырю.

Более того, денудация зонтичных клеток, истончение эпителия переходных клеток (52), подслизистый отек, кровоизлияние, неоваскуляризация, мастоцитоз, инфильтрация мононуклеарными воспалительными клетками и

фиброз также были зарегистрированы при биопсии мочевого пузыря кошек с ИЦК (10, 52-54).

Внутренние аномалии

Было обнаружено, что кошки с ИЦК, по-видимому, более чувствительны, чем здоровые кошки, к экологическим, психологическим и патологическим стрессорам и более склонны к хроническим стрессовым реакциям (30, 36), которые могут быть связаны, как и у людей, с изменением настроения, болевыми симптомами (55, 56), активацией иммунитета, высвобождением провоспалительных цитокинов (57) и, наконец, что наиболее важно, дисфункцией гомеостатических регуляторных систем (34, 55, 58).

Таким образом, мы можем заключить, что системные психоневроэндокринные расстройства могут быть вовлечены в патогенез заболевания (10, 30, 59-61).

Причина, по которой СНМП преобладают у кошек с ИЦК, вероятно, заключается в том, что ядро Баррингтона, диффузный центр мочеиспускания (62), анатомически расположено вблизи центра страха и, таким образом, подвергает мочевой пузырь повышенному риску стимуляции во время стрессовых реакций (34).

Взаимосвязь между стрессовыми стимулами и аномалиями мочевого пузыря

Возможные механизмы вызванных стрессом СНМП у кошек с ИЦК заключаются в запуске центральной дисрегуляции вегетативных нейронов, которые либо регулируют сокращение мочевого пузыря, либо непосредственно нарушают работу уротелия (63, 64).

В литературе было обнаружено, что у кошек с ИЦК повышенная симпатическая активность может вызывать стимуляцию С-волокон, немиелинизированных болевых рецепторов, расположенных в подслизистой оболочке мочевого пузыря (9). Кроме того, высвобождение вещества Р (SP), нейромедиатора (9, 13), и экспрессия рецепторов SP в мочевом пузыре кошек с ИЦК значительно увеличены (13). Кроме того, различные химические сигнальные молекулы, такие как простагландины, оксид азота (NO) (65), ацетилхолин (АХ) (66, 67) и аденозинтрифосфат (АТФ) (22, 68-70), также могут активировать афферентные нейроны и отрицательно влиять на функцию мочевого пузыря кошек с ИЦК (10, 71). Исследования выявили повышенное высвобождение NO главным образом из уротелия и афферентных нервов в мочевом пузыре (65) и предположили возможность того, что это изменение может быть результатом повышенной экспрессии норадреналина (НА) из адренергических нервов в мочевом пузыре или повышенной концентрации катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, воздействуя на β -адренорецепторы в уротелии (13, 64). Кроме того, сообщалось о повышенных уровнях эндогенного или циркулирующего серотонина у кошек с ИЦК (72), что может повышать концентрацию не нейронального АХ (67), а затем увеличивать вызванное растяжением

высвобождение АТФ из уротелия путем стимуляции уротелиальных мускариновых рецепторов (68, 72). Считалось, что АТФ играет роль в афферентной сенсibilизации мочевого пузыря, возможно, путем активации пуринаргических рецепторов P2X_{3/2}, расположенных на сенсорных окончаниях в слое слизистой оболочки (73). Более того, нейрогенное воспаление в мочевом пузыре кошек с ИЦК может быть вызвано гистамином и другими биоактивными медиаторами, высвобождаемыми независимо активированными тучными клетками в соседних с нейропептидсодержащими сенсорными нейронами (74, 75). Повышенная активность симпатической нервной системы (СНС) и различные химические вещества, описанные выше, могут способствовать нарушению уротелиального барьера у кошек с ИЦК, что может обеспечить калию и другим токсичным раздражителям в моче больший доступ к сенсорным афферентным нейронам, иннервирующим уротелий (76), и, в свою очередь, ухудшить боль и СНМП у кошек с ИЦК (52, 77).

Роль нейроэндокринных аномалий в ИЦК

В дополнение к СНМП, у кошек с ИЦК могут также наблюдаться различные комбинации сопутствующих расстройств (28, 30, 63). Существует теория, что клинические признаки кошек с ИЦК могут быть результатом основной причины заболевания (13). Внутренние аномалии, которые могут вызвать каскад нервных, эндокринных и иммунных явлений, которые, вероятно, затрагивают множество тканей в различных системах организма, являются наиболее многообещающими (78). Анатомия и физиология сенсорных нейронов как в центральной, так и в периферической нервной системах изменяются, и конкретные доказательства приведены ниже.

Сообщалось, что чувствительные к капсаицину афферентные нейроны в мочевом пузыре (13) и в ганглии дорсального корешка по всему пояснично-крестцовому (L4-S3) отделу спинного мозга (79) кошек с ИЦК на 30% больше, чем у нормальных кошек (69), а также было обнаружено, что эти нейроны проявляют десенсибилизирующие K⁺ токи, повышенную электрическую возбудимость в ответ на деполяризующие импульсы тока и экспрессию измененных участков рецепторов и большего количества нейротрансмиттеров и медиаторов воспаления, которые могут способствовать боли в мочевом пузыре у кошек с ИЦК (13, 79). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушения функции сенсорных нейронов широко распространены (80), и могут дополнительно объяснить тот феномен, что проявления ИЦК иногда выходят за пределы мочевого пузыря (63).

Кошки с ИЦК обладают повышенной чувствительностью к неожиданным слуховым раздражителям, называемым акустическим рефлексом испуга (13, 30), особенно в стрессовых условиях (81). Это также наводит на мысль о том, что у больных кошек должны существовать некоторые формы внутренних аномалий.

Активация СНС, которая отвечает за возбуждение, обезболивание, бдительность и висцеральные реакции на стресс, играет важную роль в патофизиологии ИЦК (13, 30). Голубое пятно (LC) содержит наибольшее количество норадренергических нейронов и является наиболее важным источником НА в центральной нервной системе (ЦНС) (13, 29, 82). Афферентный ввод, такой как восприятие угрозы и растяжение мочевого пузыря, активирует активность нейронов в LC, что затем приводит к возбуждающей стимуляции в мочевом пузыре (9, 29, 83). Была выявлена повышенная иммунореактивность тирозингидроксилазы (ТГ) в LC и паравентрикулярном ядре кошек с ИЦК (60), что указывает на повышенный синтез катехоламинов. У пораженных кошек также повышаются концентрации катехоламинов в плазме крови и их метаболитов (59), включая адреналин, НА, дигидроксифенилаланин и дигидроксифенилгликоль (64, 84), во время стрессовых ситуаций, и состояние сохраняется даже тогда, когда эти кошки адаптировались к стрессу (9, 80). Соответствующее увеличение ТГ и НА у кошек с ИЦК указывает на преувеличенный симпатический отток, главным образом в результате измененной активности в LC, ядре Баррингтона и паравентрикулярном ядре, вызванном физическими и психическими стрессорами (29, 30).

Сниженная функциональная чувствительность $\alpha 2$ -адренорецепторов ($\alpha 2$ -АР) была выявлена у кошек с ИЦК (85). Десенсибилизация в ответах $\alpha 2$ -АР может быть результатом хронического воздействия повышенных концентраций в плазме их агониста, катехоламина (85, 86). В норме $\alpha 2$ -АР представлены для сдерживания высвобождения НЕ в LC ствола головного мозга и подавления передачи ноцицептивного сигнала в головной мозг через спинной мозг (85, 87, 88). Однако, поскольку активность $\alpha 2$ -АР подавляется НА у кошек, пораженных ИЦК, могут возникать признаки боли.

Было обнаружено, что надпочечники кошек с ИЦК обладают значительно уменьшенным объемом и весом и демонстрируют ослабленную реакцию на адренокортикотропный гормон (АКТГ) (61). Эти результаты, в сочетании с наблюдениями повышенных концентраций кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) у стрессовых кошек с ИЦК, которые затем вызывают повышенную реакцию АКТГ и сниженную реакцию кортизола (64), предполагают наличие легкой первичной недостаточности коры надпочечников у кошек с ИЦК (13, 61). При нормальных обстоятельствах кортизол должен модулировать симпатический нервный отток, а также давать отрицательную обратную связь гипоталамусу и надпочечникам, чтобы подавлять его собственное высвобождение (13, 89). Однако у восприимчивых кошек, страдающих от хронического стресса, было задокументировано отсоединение активности СНС от гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), характеризующееся повышенным высвобождением катехоламинов и притупленной реакцией на кортизол (9, 17, 59, 61, 63, 64, 90, 91), что затем приводит к повышенной сенсорной стимуляции мочевого пузыря и измененной проницаемости уротелия (92).

Генетические предрасполагающие факторы (9), такие как эпигенетическая модуляция экспрессии генов (ЭМЭГ), также могут быть вовлечены в этот процесс (90, 93). Ранний неблагоприятный опыт может изменить центральную систему реагирования на угрозу (ЦСРУ) (39) кошек как в их пренатальной, так и в послеродовой жизни (63, 80, 94). При воздействии стрессоров, которые достаточно сильны, чтобы вызвать интенсивные реакции на стресс, гормоны могут передаваться через плаценту, влияя на ЦСРУ плода у беременных кошек, или непосредственно влиять на ЦСРУ молодых особей после их рождения, что приводит к усилению активности СНС, наряду с усиленной выработкой АКТГ и низкой реакцией кортизола (63, 95). Было высказано предположение, что эти кошки более уязвимы к таким стрессовым факторам как незнакомство с ситуацией либо средой, несоответствие ожиданиям и снижение способности к контролю ситуации(34), и, таким образом, становятся более склонными к развитию ИЦК (рисунок 2) (9).

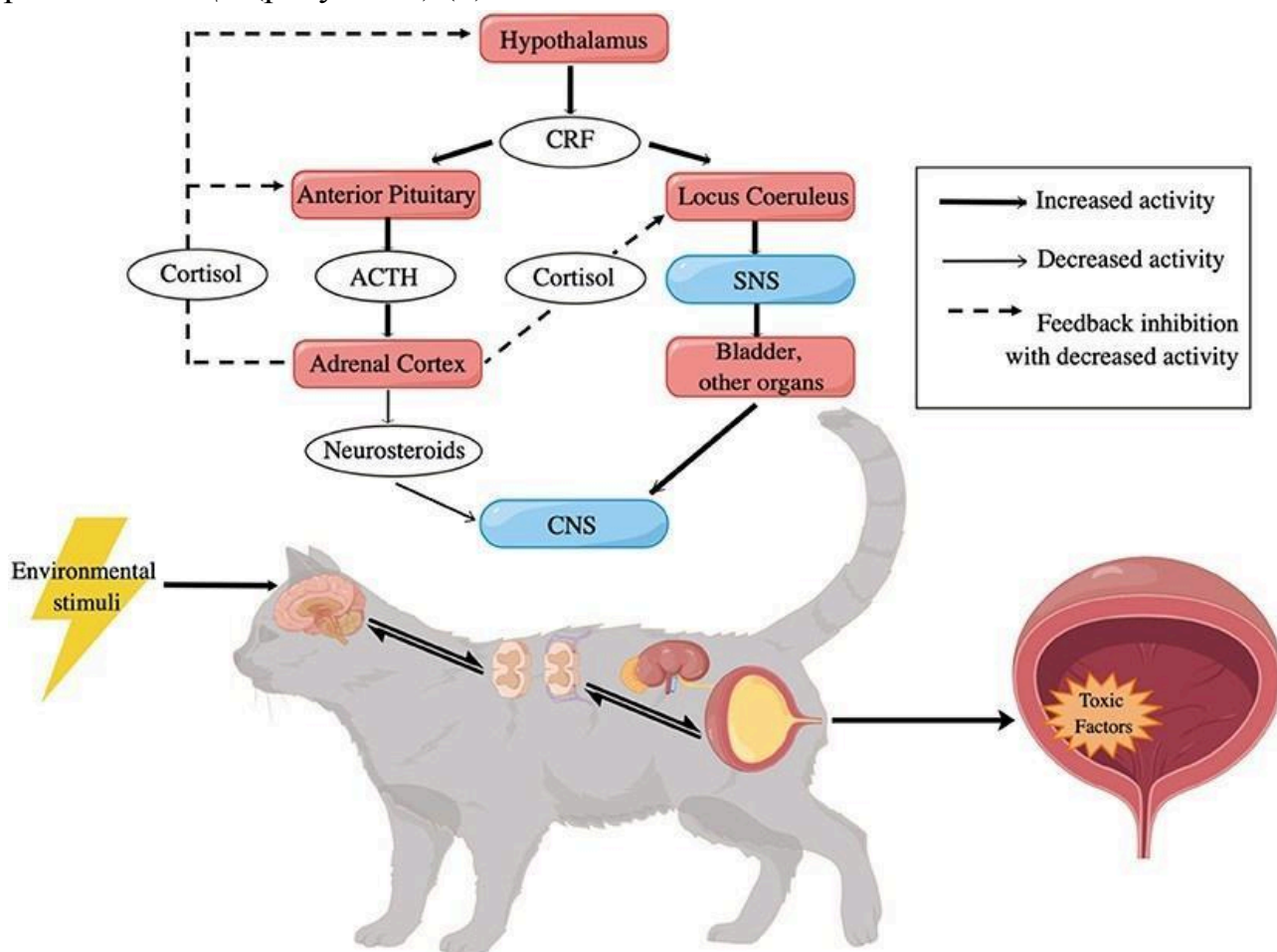


РИСУНОК 2. Потенциальный патогенез ИЦК [адаптировано по Hosutler et al. (9)]. CRF - кортикотропин-рилизинг-фактор; АКТГ - адренокортикотропный гормон; SNS - симпатическая нервная система; CNS - центральная нервная система.

Диагноз

До настоящего времени патогенез ИЦК четко не определен, и клинически не доступен чувствительный и специфичный тест на ИЦК (39, 96), поэтому диагностика ИЦК по-прежнему является процедурой исключения, путем исключения других заболеваний, связанных с НМП, таких как мочекаменная болезнь, ИМП, анатомические аномалии и т.д. нарушения поведения и неоплазия (6, 64).

История болезни

Диагноз FIC в первую очередь основывается на клинических признаках и поведенческом анамнезе пораженных кошек. Для установления медицинского диагноза следует исключить проблемы с мечением и туалетом (97, 98). У кошек с ИЦК могут наблюдаться различные комбинации СНМП, включая дизурию, странгурию, периурию, поллакиурию и макроскопическую гематурию (13, 32). Кроме того, кошки с FIC могут проявлять жестокость до, вокализацию во время и чрезмерный уход за собой после мочеиспускания (99), и такое поведение указывает на стресс и боль. Заболевание является хронической проблемой, которая может временно разрешиться сама по себе, но часто рецидивирует (6, 64), и возникновение первого и более поздних эпизодов обычно связано с событиями, которые пораженные кошки воспринимают как факторы стресса. Таким образом, следует записать подробный анамнез мочеиспускания кошки, а также другие аномальные проявления поведения, выходящие за рамки НМП, и тщательный анамнез окружающей среды (17). Особое внимание следует уделить потенциальным стрессорам и факторам риска, как описано выше. Эту информацию можно было бы получить от владельцев домашних животных с помощью хорошо разработанных анкет (39).

Физикальный осмотр

У кошек, страдающих СНМП, требуется пальпация брюшной полости, чтобы проверить болевую реакцию кошки и приблизительно определить размер, текстуру и включения мочевого пузыря на основе опыта ветеринаров. Для выявления сопутствующих отклонений следует провести полное медицинское обследование (13, 29). Некоторые этиологические гипотезы предполагают, что ИЦК может быть вызван сложными, но взаимосвязанными неврологическими, гормональными, иммунологическими и экологическими механизмами (78), а ИЦК может быть проявлением системного расстройства (63).

Визуальная оценка

Диагностическая визуализация используется для исключения других причин ЗНМПК. Рентгенография брюшной полости может помочь выявить рентгеноконтрастные камни (например, струвит, оксалат) диаметром более 3 мм (9). Кроме того, контрастная рентгенография, включая ретроградную

контрастную уретрографию, позитивную и двухконтрастную цистографию и уретроцистографию, может помочь обнаружить небольшие повреждения, рентгеноконтрастные камни, неоплазию (9) и анатомические дефекты, такие как стриктуры уретры, дивертикулы мочевого пузыря и уретроректальные свищи (17). Ультразвуковое исследование брюшной полости также может помочь в выявлении мочевых камней и кристаллов, масс мочевого пузыря и толщины стенки мочевого пузыря (100). Кроме того, уроэндоскопия, включая цистоскопию и уретроскопию, может обеспечить визуализацию слизистой оболочки мочеиспускательного канала и мочевого пузыря и более точно оценить повреждения мочевыводящих путей, камни, образования и стриктуры (9).

Лабораторная оценка

Лабораторные исследования имеют большое значение для исключения других возможных ЗНМПК. Результаты обычной гематологии и биохимии сыворотки крови кошек с ИЦК часто являются нормальными или демонстрируют незначительные отклонения, которые не являются специфичными для диагностики ИЦК. Настоятельно рекомендуется провести анализ осадка мочи, а также бакпосев мочи с чувствительностью к антибиотикам. Хотя существенных различий в pH мочи, удельном весе мочи и количестве эпителиальных клеток в осадке мочи может не наблюдаться между ИЦК и другими категориями ЗНМПК (11), анализ мочи может выявить гематурию и протеинурию у кошек с ИЦК, и при выявлении пиурии может быть поставлен диагноз ИМП. Однако при исследовании осадка мочи под микроскопом необходимо соблюдать осторожность, чтобы не перепутать присутствие бактерий. Некоторые частицы, такие как мелкие кристаллы, клеточный мусор и липидные капли, могут проявлять броуновское движение и, таким образом, быть ошибочно истолкованы как бактерии (9). Кроме того, образцы мочи должны быть взяты стерильным методом и не должны храниться в холодильнике слишком долго перед исследованием, чтобы избежать появления ложноположительных или преувеличенных результатов, например, кристаллов (9, 101, 102). Более того, биопсия мочевого пузыря и гистопатология являются золотыми стандартами диагностики неоплазии, в то время как в клинической диагностике ИЦК нет необходимости, поскольку гистопатологические аномалии не являются патогномоничными для ИЦК (9, 103).

Потенциальные биомаркеры

Во многих исследованиях в течение длительного времени изучались потенциальные биомаркеры ИЦК в образцах мочи, плазмы или сыворотки крови, и появились некоторые компетентные кандидаты. У кошек, пораженных ИЦК, хроническое воспаление мочевыводящих путей или сопутствующее воспаление, не связанное с мочеиспусканием, и, возможно, активация СНС могут вызывать системные иммунные реакции. В профилях сыворотки крови

кошек с ИЦК было обнаружено значительное повышение содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 18 (IL-18), лиганда тирозинкиназы 3, связанного с fms (Flt3L) и хемокина C-X-C мотива, лиганда хемокина 12 (CXCL12) (96). В образцах мочи кошек с ИЦК была обнаружена повышенная регуляция фибронектина (53, 104) и пониженная регуляция важного фактора роста, фактора трилистника 2 (TFF2) (54). Фибронектин - это высокомолекулярный гликопротеин, который играет важную роль в росте, дифференцировке, адгезии и миграции клеток (105). Фибронектин присутствует в очагах воспаления тканей и фиброза (106). Фиброз был обнаружен в мышечном слое мочевого пузыря и стенках сосудов кошек с ИЦК при гистологическом исследовании, и высокий уровень нерастворимого фибронектина в моче может быть результатом его отделения от непроницаемого барьера мочевого пузыря (53, 104). Дефицит TFF2 может привести к нарушению репаративных способностей и восприимчивому иммунному ответу уротелия (54). Более того, было выявлено увеличение компонента 4а (C4a), галектина-7, тиоредоксина, ядерного фактора-кВ p65 (NF-кВ p65) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK), в то время как I-FABP (также известный как белок, связывающий жирные кислоты) был снижен в моче пораженных кошек по сравнению со здоровыми контрольными группами (107). Воспаление мочевого пузыря у кошек с ИЦК может активировать систему компонента, и увеличивающееся количество C4a может просачиваться в мочу через поврежденную, сверхпроницаемую стенку мочевого пузыря (107). Галектин-7 играет решающую роль в заживлении ран и эпителизации (108-110), что объясняет его повышенную экспрессию в поврежденной ткани мочевого пузыря и моче пораженных кошек (107). Тиоредоксин является редокс-регулирующим белком (111), и в редких случаях повышенное содержание тиоредоксина будет выделяться поврежденными тканевыми клетками в мочу, где он действует как регулятор апоптоза (112) и защитник от окислительного стресса (107). NF-кВ p65 и p38 MAPK представляют собой две молекулы трансдукции тиоредоксина, которые следуют той же схеме увеличения содержания тиоредоксина в моче кошек с FIC. Тем не менее, поскольку это единственный белок, количество которого снижается как в образцах тканей, так и в моче кошек, пораженных FIC, снижение уровня I-FABP может быть вызвано снижением концентрации фибронектина в пораженных, проницаемых слоях мочевого пузыря (53).

Гистологически ИЦК у кошек напоминает неязвенную форму IC/BPS у людей (52, 103), поэтому некоторые потенциальные биомаркеры IC/BPS могут играть аналогичную роль в ИЦК. В моче пациентов с IC/BPS в качестве биомаркеров были предложены антипролиферативный фактор (APF), гемоглобинсвязывающий эндотелиальный фактор роста (HB-EGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста нервов головного мозга (BDNF) (113, 114). APF - это связанный с завитками сиалогликопептид, который служит ингибитором роста эпителия

мочевого пузыря (10, 115-118), и его количество значительно увеличивается в моче пациентов с IC/BPS (116, 117, 119). Кроме того, HB-EGF и EGF-рецепторы могут стимулировать репликацию и пролиферацию эпителиальных клеток мочи, и их активность может регулироваться APF (119). В моче пациентов с IC/BPS количество HB-EGF снижено, тогда как значение EGF повышено (113, 119). Кроме того, во многих исследованиях в образцах мочи пациентов с IC/BPS была обнаружена повышенная регуляция синтеза и секреции NGF и BDNF (120, 121). NGF и BDNF являются нейротрофинами, вырабатываемыми уротелием и гладкомышечными клетками мочевого пузыря, и могут повышать чувствительность афферентов, что приводит к срочности, частоте и боли в мочевом пузыре у пациентов (114, 122-124). Более того, в моче пациентов с IC/BPS были выявлены значительно повышенные уровни тирамина, нейромедиатора, связанного с болью, и 2-оксоглутарата (также называемого α -кетоглутаратом), который может замедлять рост эпителиальных клеток мочевого пузыря (125). Кроме того, было обнаружено, что концентрация в сыворотке или плазме крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а также хемокина IL-8 значительно выше у людей с IC/PBS, чем в контрольной группе (126, 127). Более того, по сравнению с нормальными людьми, белок Тамма-Хорсфолла (THP) у пациентов с IC/BPS имеет меньшее сиаилирование и меньшее общее гликозилирование, что приводит к снижению защитного эффекта от катионных токсических факторов в уротелиальных клетках (128, 129). Кроме того, в образцах биопсии пациентов с IC/BPS было обнаружено повышенное окрашивание Е-кадгерином и пониженное окрашивание ZO-1 (130, 131), что может подавлять пролиферацию и дифференцировку эпителия в мочевом пузыре (118). Аномальная экспрессия ряда других факторов, связанных с ростом уротелия, которые способствуют целостности и непроницаемости мочевого пузыря (131), таких как GAGs, гликопротеины (например, GP51, GP1) (132, 133), протеогликановые белки ядра (бигликан, декорин, перлекан и синдекан-1), кератины (134, 135) и уроплакины (например, III-delta4) (131, 136) также были выявлены в случаях IC/BPS.

Лечение

Специфический этиопатогенез ИЦК не выяснен, и не установлено единого панацеи от всех болезней (17, 138). Следовательно, принцип лечения заключается в уменьшении продолжительности, тяжести и рецидива СНМП, а также риска развития ОУ (17). Из-за хронического рецидивирующего заболевания у значительного числа пациентов (139) необходимо тесное сотрудничество между владельцами домашних животных и ветеринарным персоналом (9, 29). С начала изучения ЗНМПК было рекомендовано множество средств или процедур для лечения и профилактики ИЦК, однако лишь немногие из них были исследованы в рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых экспериментах (37, 140, 141). Этот недостаток, наряду с

саморазрешающимся свойством ИЦК, затрудняет обеспечение эффективности этих методов лечения (37, 140, 141). Итак, в этой части мы рассмотрим исследования о методах лечения ИЦК, тщательно изучим их эффективность и сделаем вывод.

Фармакологическая терапия

Неэффективные препараты для лечения ФИК

Маловероятно, что ИЦК вызван бактериальной инфекцией (142), поэтому нет причин и пользы назначать антибиотики кошкам, пораженным ИЦК. (29, 37, 143, 144). Предыдущие выводы о кажущейся полезности антибиотиков для устранения клинических признаков у кошек с ИЦК на самом деле могут быть связаны с их спонтанной ремиссией. Тем не менее, при проведении катетеризации уретры или промежностной уретростомии кошкам с ИЦК с ОУ рекомендуются антимикробные препараты в качестве профилактической процедуры для снижения риска бактериальной ИМП (29, 35).

В рандомизированном двойном слепом, хорошо контролируемом, проспективном клиническом исследовании эффект преднизолона (1 мг/кг в день в течение 10 дней) оценивался у 12 кошек с ИЦК, но не было выявлено различий в тяжести и продолжительности заболевания между кошками, получавшими преднизолон, и кошками, получавшими плацебо (145). Таким образом, преднизолон не рекомендуется в качестве эффективного средства лечения кошек с ИЦК.

Препараты для лечения острого ИЦК

Острый ИЦК - первое и внезапное начало заболевания или острый эпизод после относительно длительного промежутка времени.

Волокна гладких и скелетных мышц отвечают за формирование тонуса уретры и вызывают уретральные спазмы у кошек с ИЦК (37), и спазмолитические препараты могут быть полезны для уменьшения тяжести СНМП и риска ОУ (37). Спазмолитики гладких мышц включают ацепромазин, празозин и феноксибензамин, в то время как спазмолитики скелетных мышц содержат дантролен (37, 99). Все эти лекарства следует принимать постепенно в течение нескольких дней (37). Пропантелин, антихолинергический препарат, также может ослаблять спазмы мочевого пузыря и, таким образом, помогать лечить недержание мочи, связанное с ИЦК (144). Однако флавоксат и оксибутинин в настоящее время используются чаще, чем пропантелин. Эти рекомендации основаны на теории и предыдущем опыте и должны быть серьезно проверены в будущем.

Опиоидные анальгетики, включая буторфанол, бупренорфин и фентанил (29), и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как карпрофен, кетопрофен, мелоксикам, пироксикам и робенакоксиб (9, 17), по-видимому, полезны для облегчения боли в мочевом пузыре и уменьшения

выраженности клинических признаков у кошек с ИЦК (9, 37). Теоретически, опиоиды оказывают обезболивающее действие, соединяясь с опиоидными рецепторами и ингибируя высвобождение SP, а НПВП оказывают противовоспалительное и обезболивающее действие, ингибируя активность циклооксигеназы и уменьшая синтез простагландинов. Однако лишь немногие из них были оценены в клинических испытаниях (144). В двух исследованиях было доказано, что мелоксикам, один из НПВП, не оказывает никакого эффекта в снижении частоты рецидивов ОУ, сокращении клинических эпизодов и уменьшении тяжести СНМП (146, 147). Более того, способность мелоксикама уменьшать приток крови к почкам и вызывать острое повреждение почек у кошек, особенно у тех, у кого снижено потребление воды и, возможно, обезвоживание, еще больше подрывает рекомендации по клиническому применению мелоксикама (17, 29).

Лечение обструкции уретры

Идиопатическая обструкция - распространенная неотложная ситуация, возникающая с большей частотой у кошек-самцов с ИЦК (148), вторичная по отношению к спазму уретры и отеку (149). В дополнение к лекарственным средствам, перечисленным выше, необходима поддерживающая жидкостная терапия для коррекции электролитных нарушений и стабилизации сердечно-сосудистых и метаболических нарушений (35, 150). Кроме того, для устранения обструкции в зависимости от различных ситуаций может быть проведен декомпрессивный цистоцентез, ретроградное промывание уретры и катетеризация уретры с подключением к стерильной закрытой системе сбора мочи в течение 24-48 часов (9, 151). Обычно требуется дальнейшее лечение в стационаре, подробнее см. в обзоре Косфорда (152). Если после первоначального лечения ОУ быстро и часто рецидивирует, рекомендуется хирургическое вмешательство, такое как уретростомия, подробности см. в обзоре Nye (153).

Препараты для лечения хронического ИЦК

Хронический ФИК - рефрактерный ИЦК с повторяющимися эпизодами.

Как указывалось ранее, этиопатогенез ИЦК может быть связан со стрессом и беспокойством у кошек. Алпразолам, бензодиазепин и анксиолитик, можно вводить для уменьшения клинических признаков у кошек с ИЦК (147).

Поскольку было доказано, что повышенные концентрации серотонина связаны со снижением тревожности у людей и на животных моделях (154), амитриптилин, один из трициклических антидепрессантов (TCAS), может быть полезен при лечении FIC, поскольку он может увеличивать содержание серотонина путем ингибирования обратного захвата серотонина и НА и усиления нейротрансмиссии НА моноаминовыми передатчиками (9, 141). В дополнение к антидепрессивным эффектам, ТЦА также обладают антихолинергическим, антиадренергическим, противовоспалительным и

обезболивающим действием (37). Побочные эффекты ТЦА включают седативный эффект, сонливость, увеличение веса, а также дисфункцию печени и задержку мочи (37, 155). Кроме того, следует отказаться от приема амитриптилина в течение 1-2 недель в случае возобновления клинических признаков ИЦК (155). Однако, хотя было доказано, что амитриптилин полезен при длительном лечении хронического ИЦК (155, 156), он может иметь незначительную пользу или вообще не иметь ее для кратковременного устранения клинических признаков у кошек с острым ИЦК (139, 141, 156). Кошачий лицевой феромон (FFP) может активировать вомероназальные сенсорные нейроны и регулировать социальное поведение у кошек (17, 157). Feliway - это синтетический аналог фракции F3 FFP, и он разработан для лечения заболеваний, связанных с тревогой, таких как ИЦК (4). Было установлено, что воздействие Feliway оказывает анксиолитическое действие у госпитализированных кошек с ЗНМВП (158) и демонстрирует тенденцию к уменьшению тяжелых эпизодов и рецидивов ИЦК (159). Но удивительно, что в пилотном исследовании не было обнаружено существенной разницы между группой кошек, получавших Feliway, и группой кошек с ИЦК, получавших плацебо (160), а недавние обзоры поставили под сомнение его эффективность в успокоении кошек (161-163). Однако, хотя это и не подтверждено некоторыми исследованиями, Feliway все еще применяется в клинической практике к кошкам с ИЦК, особенно в рефрактерных рецидивирующих случаях (147).

Дефектный слой эндогенных GAGs, покрывающий эпителий мочевого пузыря, был предложен в качестве возможного патогенеза ИЦК (17, 144, 164, 165). Клинические исследования на людях с IC/BPS показали, что пероральное или парентеральное введение добавки GAG может значительно облегчить симптомы (166-168). Поэтому при лечении кошек с ИЦК было предложено использовать экзогенные формы GAG, включая пентозан полисульфат натрия (PPS), глюкозамин, хондроитинсульфат, гепаран и гиалуроновую кислоту (17, 37, 144, 160), потому что они могут заменять и восстанавливать поврежденные части стенки мочевого пузыря по мере их обнаружения в медицинских исследованиях на людях (169), а также может проявлять обезболивающее и противовоспалительное действие (37). Побочные эффекты как пероральных, так и внутривезикулярных GAG встречаются редко (160, 164, 170), но могут включать увеличение времени кровотечения и снижение аппетита (37). PPS представляет собой полусинтетический сульфатированный протеогликан, функция и структура которого аналогичны GAG (37, 169, 170). Кошки, получавшие перорально (171) и внутривезикулярно вводимый PPS (170, 172), добились не более значительных улучшений, чем в группе плацебо, как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении. Основываясь на текущих результатах, PPS, возможно, не является идеальным лекарством для снижения частоты рецидивов и клинических признаков у кошек с ИЦК. N-ацетилглюкозамин (NAG) является предшественником GAG (37) и, возможно,

более пригоден для связывания с эпителием мочи, чем другие формы GAG (173). Одно рандомизированное контролируемое исследование подтвердило, что пероральный прием NAG значительно повышал концентрацию GAG в плазме крови у кошек с FIC (173), что может помочь восстановить поврежденный уротелий и, таким образом, снизить тяжесть или частоту рецидивов СНМП у кошек с ИЦК. Однако в хорошо спланированном исследовании, хотя оценки владельцев показали, что у кошек, получавших NAG с ИЦК, наблюдалось несколько большее улучшение по сравнению с группой плацебо, все группы достигли клинической пользы, и существенной разницы не наблюдалось, что свидетельствует о сильном эффекте плацебо (160). Кроме того, в другом пилотном исследовании кошки с ИЦК, получавшие внутрипузырное вливание коммерчески доступного раствора GAG, который содержит NAG, хондроитинсульфат и гиалуроновую кислоту, не показали различий по сравнению с группой, получавшей плацебо, с точки зрения оценки боли и числа рецидивов в течение 7-дневного периода (164). Таким образом, отсутствуют убедительные доказательства клинического применения NAG при ИЦК. Кроме того, было обнаружено, что внутрипузырная инфузия подщелаченного лидокаина уменьшает клинические признаки IC/BPS у пациентов-людей (174), что позволяет предположить, что это может быть альтернативной процедурой и для кошек с ИЦК. Но в клиническом исследовании внутрипузырное введение лидокаина вместе с бикарбонатом натрия не оказало очевидного положительного эффекта на уменьшение рецидива непроходимости и тяжести СНМП у кошек с ИЦК (175). Тем не менее, хотя некоторые исследования не рекомендуют принимать GAG, они все еще используются в некоторых трудноизлечимых случаях, которые плохо поддаются другим методам лечения. Сведения о фармакологическом лечении ИЦК приведены в таблице 1.

TABLE 1 | Drugs used in the management of FIC [adapted from Chew et al. [29]].

Drug	Class	Mechanism of action	Indications	Suggested dosage	Potential adverse effects
Acute therapy					
Acepromazine	Phenothiazine derivative	Inhibits alpha adrenergic receptors and dopamine brain receptors	Antispasmodic	0.05 mg/kg TID SC	Sedation, hypotension
Prazosin	Alpha adrenoceptor antagonist	Inhibits α1 adrenergic receptors	Antispasmodic	0.5 mg per cat BID PO	Sedation, hypotension
Phenoxybenzamine	Alpha adrenoceptor antagonist	Inhibits α1 and α2 adrenergic receptors	Antispasmodic	2.5 mg per cat BID PO	Sedation, hypotension
Dantrolene	Skeletal muscle relaxants	Inhibits the release of Ca ²⁺ from the sarcoplasmic reticulum	Antispasmodic	0.5–2.0 mg/kg BID PO	Liver toxicity
Butorphanol	Synthetic partial opioid agonist	Activates κ1 receptors	Analgesia, acute episode	0.2–0.4 mg/kg TID PO or SC	Sedation
Buprenorphine	Synthetic partial opioid agonist	Activates μ receptors	Analgesia, acute episode	0.01–0.02 mg/kg BID to q8h PO or SC	Sedation
Fentanyl	Opioid agonist	Activates opioid receptors	Analgesia, acute episode	25 μg/h IV or fentanyl patches	Respiratory depression, bradycardia
Propantheline	Anticholinergics	Inhibits muscarinic receptors	Acute Episode, urge incontinence	0.25–0.5 mg/kg SID or BID PO	Liver toxicity
Drug	Class	Mechanism of action	Indications	Dosage	Potential adverse effects
Chronic therapy					
Amitriptyline	Tricyclic antidepressant	NE reuptake inhibition; central and peripheral anticholinergic activity; antagonism of the H1 receptor; 5-HT reuptake inhibition; glutamate and Na ⁺ channel receptor antagonist	Chronic FIC	0.5–2.0 mg/kg per cat SID PO	Sedation, anti-cholinergic effects, weight gain, urine retention, urolith formation
Clomipramine	Tricyclic antidepressant	NE and serotonin reuptake inhibition	Chronic FIC, urine spraying	0.5 mg/kg SID PO	Sedation, anti-cholinergic effects
Fluoxetine	Selective serotonin reuptake inhibitor	Strong inhibitor of serotonin reuptake and very weak inhibitor of NE reuptake	Chronic FIC, urine spraying	1 mg/kg SID PO	Rare: Decreased food intake, vomiting, lethargy
Buspirone	Selective serotonin reuptake inhibitor	Blocks pre- and post-5-HT1A receptors; downregulates 5-HT2 receptors; moderate affinity for D2-dopamine brain receptors	Chronic FIC, urine spraying	2.5–5.0 mg per cat BID PO	Rare: Sedation, other neurologic effects
Alprazolam	Benzodiazepine—anxiolytic	Facilitates GABA in the CNS—binding to GABA _A receptors	Chronic FIC, urine spraying	0.0125–0.025 mg/kg TID PO; 0.125–0.25 mg/cat BID PO (low dose first to evaluate for paradoxical excitement)	Sedation, increased appetite, ataxia; paradoxical excitement (rare)
F3 fraction of feline facial pheromone	Synthetic pheromone	Alters emotional state of the animal via the limbic system and hypothalamus	Anxiety-related behaviors, chronic FIC	One spray in affected area once daily as needed, or room diffuser	None reported
Pentosan polysulfate sodium	Glycosaminoglycan supplement	replace and repair damaged parts of the bladder wall	Chronic FIC	8–16 mg/kg per cat BID PO	Rare: Decreased food intake, prolonged bleeding times, insulin resistance
N-acetyl glucosamine	Glycosaminoglycan supplement	replace and repair damaged parts of the bladder wall	Chronic FIC	125–250 mg per cat SID PO	Rare: Vomiting, diarrhea

Другие возможные терапевтические соединения для ИЦК

Некоторые омега-3 жирные кислоты, такие как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), а также β-каротин и витамин Е, особенно основная биологически активная форма α-токоферола, предположительно являются антиоксидантами и противовоспалительными средствами (176, 177). Предполагается, что протокол терапии с добавлением этих добавок уменьшает вызванное свободными радикалами воспаление мочевого пузыря, вызванное окислительным стрессом, и, таким образом, уменьшает клинические признаки и повторяющиеся эпизоды у кошек с ИЦК (176). В ходе долгосрочного последующего исследования было обнаружено, что коммерчески доступный профилактический корм для кошек, обогащенный ЭПК, ДГК и другими антиоксидантами, значительно уменьшает количество повторных эпизодов при сочетании СНМП, а также при отдельных формах СНМП в виде гематурии, дизурии и странгурии, но не поллакиурии и периурии у кошек с ИЦК. (140). Считается, что L-триптофан, предшественник синтеза серотонина, уменьшает признаки беспокойства за счет повышения активности

серотонина, и было обнаружено, что он оказывает положительное влияние на кошек с расстройствами, связанными со стрессом (178). Кроме того, α -казозепин, гидролизированный казеин, полученный из молока, был связан со значительным снижением стресса у тревожных кошек (178, 179). Механизм проявления α -казозепином своих анксиолитических эффектов может быть опосредован бензодиазепиновым участком рецептора γ -аминомасляной кислоты (179, 180). Кроме того, было также установлено, что лечебная диета (Urinary Stress), содержащая антиоксиданты, снижает частоту рецидивов FIC в краткосрочной перспективе (181). Следовательно, диетическое вмешательство, дополненное этими терапевтическими добавками, является многообещающим для лечения ИЦК (17, 39).

Кроме того, для лечения FIC рекомендуются некоторые натуральные и безопасные растительные соединения. Экстракт клюквы может оказывать противовоспалительное действие, ингибируя активность циклооксигеназы-2 и подавляя несколько провоспалительных интерлейкинов (182, 183). А высокое содержание проантоцианидинов в клюкве может препятствовать присоединению токсических факторов к уротелию. В недавнем предварительном исследовании было установлено, что экстракт клюквы эффективен в снижении уровня СНМП у кошек с ИЦК (184). Кроме того, в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было исследовано влияние традиционных китайских лекарств San Ren Tang, Wei Ling Tang и Alisma на лечение FLUTD у кошек, но существенных различий между лечением и контрольной группой отмечено не было (185). Однако для дальнейшего определения эффективности традиционных китайских лекарств необходимы будущие научно обоснованные исследования с более длительным лечением, достаточной дозировкой, а также с большим объемом выборки.

Поведенческая терапия

Большое количество исследований показало, что плохая адаптивная способность к экологическим и физиологическим стрессорам может играть важную роль в патогенезе кошек с ИЦК (34, 64, 85). Соответственно, индивидуальная поведенческая терапия необходима для уменьшения и устранения конфликтов, а также снижения риска активации SRS (28), возможно, путем изменения восприятия кошкой стрессоров с помощью механизма EMGEX (99, 186). Доказано, что мультимодальная модификация окружающей среды (МЕМО), или обогащение кошачьей среды (FEE), определяемое как добавление одного или нескольких факторов к относительно бедной окружающей среде для улучшения физического и психологического благополучия кошек (187), успешно способствует улучшению СНМП, а также других клинических признаков сопутствующих заболеваний у кошек с ИЦК (28). Кроме того, при госпитализации кошки могут чувствовать себя в большей безопасности и лучше переносить ограничение, если окружающая среда обогащена (39). Поэтому МЕМО предлагается в качестве первичной терапии

для кошек с ИЦК, обычно перед фармакологическим вмешательством (9, 28, 187). МЕМО может включать физические, профессиональные, социальные, сенсорные подходы и подходы к питанию (187, 188), и применение МЕМО до или одновременно с лекарствами или другими методами лечения ИЦК, вероятно, повысит общую эффективность, поэтому для достижения наилучшего терапевтического эффекта необходима комплексная программа лечения (92, 99). Однако недавнее исследование показало, что среда обитания большинства кошек едва ли умеренно обогащена, что объясняется тем фактом, что большинство опекунов не осведомлены об этом, или им просто не хватает терпения и настойчивости для осуществления мер по обогащению (187). Таким образом, в ветеринарной практике клиницисты должны обучать и помогать клиентам формулировать SMARTR (конкретный, измеримый, ориентированный на действие, реалистичный, своевременный и вознаграждаемый) план улучшения состояния окружающей среды, основанный на поведенческой истории, текущем окружении и индивидуальных предпочтениях больной кошки (28, 188).

Существует пять столпов, составляющих здоровую среду обитания кошек (156, 189, 190), и это основные требования, которые владельцы домашних животных и ветеринары должны изучить и применять при лечении кошек с ИЦК. Прежде всего, поскольку кошки являются охотниками-одиночками, которые склонны избегать потенциальных опасностей, для каждой кошки должно быть предусмотрено безопасное место дома, во время транспортировки и в ветеринарной больнице (39, 156, 189). Недавнее исследование подтвердило, что предоставление кошкам укрытий помогает им справляться со стрессом и быстрее адаптироваться к условиям приюта (191). Безопасным местом могут быть картонные коробки, переноски и, скорее всего, возвышенные места для наблюдения, такие как гамаки, насесты и полки, которые позволяют кошкам контролировать свое окружение, избегать условий, которые они воспринимают как угрожающие или незнакомые, и обрести чувство контроля, а также чувство изоляции и защиты (39, 189). Кроме того, если кошка с ИЦК госпитализирована, укрытие пледом перед клеткой может помочь уменьшить ее беспокойство (39), если кошка живет в доме с несколькими кошками, убедитесь, что в каждом безопасном месте есть несколько входов, чтобы доступ не мог быть легко заблокирован другой кошкой (189).

Во-вторых, хотя кошки могут жить как в одиночку, так и в социальных группах, им не нравится, когда другие кошки бросают им вызов в отношении территории и ресурсов. Если пространства и ресурсов недостаточно, между кошками будут возникать наступательные или оборонительные конфликты, и у находящихся под угрозой кошек с большей вероятностью разовьется ИЦК (39).

Следовательно, необходимо обеспечить наличие множества и отдельных ключевых ресурсов окружающей среды, включая еду, воду, места для туалета, отдыха и игр (39, 189, 192). Общепринятое стандартное правило состоит в том,

чтобы предоставлять столько ресурсов, сколько есть кошек, плюс еще одно (17, 192). Кроме того, эти ключевые ресурсы должны быть доступны в различных местах, чтобы позволить каждой отдельной кошке выражать предпочтения и предотвращать столкновения кошек, живущих в многоквартирном доме, и конкуренцию друг с другом (156, 189). В больничных клетках ресурсы также должны быть распределены, например, зоны отдыха и укрытия должны быть отделены от зоны кормления (189). Кроме того, при уходе за лотками у кошек с ИЦК следует учитывать чистоту лотков, их размер и стиль, а также тип наполнителя (193, 194). Кошки предпочитают чистую зону туалета, поэтому наполнитель следует убирать не реже одного раза в день и полностью заменять раз в неделю (194). Многие исследователи предполагают, что для кошек лучше использовать лотки большего размера (17, 156, 194). Однако выбор закрытых или открытых лотков у разных кошек отличается (17, 156, 194). Исследования показали, что кошки не проявляют особых предпочтений в отношении запаха наполнителя (4). В целом, комкующийся глиняный наполнитель с текстурой, похожей на песок, нравится большинству кошек (17, 194). Диетическое питание при ИЦК также имеет большое значение, и его основная цель - увеличить потребление воды и способствовать разбавлению мочи пораженной кошки, чтобы токсичные молекулы выводились вовремя (192, 195, 196), предотвращая таким образом дальнейшее повреждение мочевого пузыря и организма в целом. Рекомендуется поддерживать свежесть воды и регулярно чистить миски для еды и воды (39). Кроме того, кошкам с FIC рекомендуется добавлять ароматизаторы в воду, добавлять воду или бульон в сухой корм, консервы и диеты с высоким содержанием натрия, чтобы увеличить потребление воды (144, 196), разбавить мочу (160) и в результате привести к значительному снижению частоты рецидивов (195). Кроме того, поскольку кошки могут предпочесть источник воды, который можно исследовать, могут быть полезны фонтанчики с водой и капаящие краны с движением (39, 144, 196). Однако одно исследование показало, что фонтанчики с водой могут действовать не так успешно, как мы думали, а это означает, что следует принимать во внимание индивидуальные предпочтения разных кошек (196), и для каждой больной кошки должен быть определен индивидуальный подход, стимулирующий потребление воды. В-третьих, следует поощрять игровое и хищническое поведение кошек и позволять им регулярно выполняться (189). Кошки сохраняют инстинкт находить, захватывать и убивать добычу, но закрытый образ жизни большинства кошек в современном обществе ограничивает их активность и подавляет врожденное поведение, что может привести к расстройствам, связанным со стрессом, включая ИЦК (189). Следовательно, кошки должны участвовать в играх и вести себя хищнически. Этого можно достичь, пряча еду в разных уголках дома или в пазлах с едой, чтобы кошки могли исследовать ее и тренироваться, предоставляя кошкам разнообразные игрушки, такие как лазерные указки, перья и веревки, за которыми они могут гоняться и ловить, а также расширяя игровое взаимодействие с владельцем кошки и другими

социально совместимыми людьми. (9, 39, 189). Кроме того, методы стимуляции должны основываться на личных предпочтениях кошек, а игрушки следует регулярно менять, чтобы поддерживать интерес кошек (39).

Кроме того, кошки являются животными-компаньонами, и между кошками и теми, кто за ними ухаживает, необходимо выстраивать позитивное, последовательное и предсказуемое взаимодействие (189). Социальные предпочтения варьируются от кошки к кошке, и если ими пренебрегать, могут возникнуть связанные со стрессом заболевания, такие как ИЦК. На социальные предпочтения кошек могут влиять их генетика, ранний опыт воспитания и жизненный опыт (93). Наиболее критический возраст для общения котят с людьми и их адаптации к ним - 2-7 недель, и кошки, у которых есть положительный опыт обращения в этот период становления, лучше справляются со стрессом и проявляют меньше страха в будущем (189), поэтому рекомендуется раннее дружелюбное воспитание. Кроме того, поскольку большинство кошек предпочитают высокую частоту и низкий уровень интенсивности социальных контактов со своими опекунами, рекомендуется ежедневное 10-15-минутное взаимодействие для укрепления связей между человеком и кошкой и содействия физическому и психическому благополучию кошек (187, 189).

Наконец, следует создать среду, которая уважает чувства кошек, особенно обоняние (187, 189). Кошки в основном зависят от обонятельной и химической информации. Они оценивают свое окружение, устанавливают границы своих основных жилых зон и максимально усиливают чувство безопасности и комфорта, царапая и потирая лицо или тело о предметы (189). Поэтому опекуны должны позволять кошкам выражать и получать химические сигналы по их желанию и стараться не вмешиваться в обонятельную и феромональную информацию кошек. Кроме того, запахи, шумы, предметы и животные, которые кошки считают незнакомыми и странными, должны быть сведены к минимуму в случае, если угрожающие условия вызывают у кошек стресс (189). Кроме того, некоторые запахи, такие как кошачья мята (*Nepeta cataria*) или лаванда, наряду с видео- и аудиостимуляцией, были предложены в качестве развлечения и обогащения жизни домашних кошек (187).

Короче говоря, эффективная МЕМО для кошек с ИЦК должна, по крайней мере, включать минимизацию конфликтов, предоставление всех необходимых ресурсов, совершенствование взаимодействия с владельцами и постепенные изменения во всех аспектах.

Прогноз

Признаки НМП легко повторяются у большинства кошек с ЗНМП независимо от выявленной этиологии (197), и у пораженных кошек могут быть разные причины в разных повторяющихся эпизодах, например, кошки с ИЦК предрасположены к развитию мочекаменной болезни или бактериального

цистита при их более поздних рецидивах (197, 198). Тем не менее, не наблюдалось существенной разницы в количестве повторяющихся эпизодов между кошками, у которых были диагностированы различные классификации ЗНМПК (197). Частота рецидивов ИЦК сильно различается в разных исследованиях. В одном исследовании было высказано предположение, что более низкая частота рецидивов может быть связана с увеличением возраста кошек с ИЦК (141). Предыдущее исследование, которое включало только идиопатические ОУ и рецидивы ОУ, сообщило о частоте рецидивов 36% (8/22 кошки) после наблюдения в течение 3-728 дней (медиана 17 дней) (199). Кроме того, в трех других исследованиях было установлено, что частота рецидивов обструктивного ИЦК составляет 17,1% (170), 18,8% (164), и 24,3% (146) за 4-, 7- и 180-дневный период соответственно. Однако, когда были включены кошки с ИЦК с ОУ и без нее, а также повторяющиеся эпизоды с обструктивными СНМП и без них, было предложено, что частота рецидивов ИЦК составляла 65% (160), 61,5% (197), и 52% (200) в течение 6 месяцев наблюдения, 0,5-138 месяцев и 10-16 лет соответственно. По сравнению с первыми, последние данные, касающиеся риска рецидива ИЦК, выше, и широкое определение наряду с более длительным сроком наблюдения может быть причиной разницы. Аналогичным образом, в различных исследованиях наблюдаются значительные различия в показателях смертности от ИЦК. Некоторых кошек с ИЦК могут подвергнуть эвтаназии, потому что их владельцы не смогли вынести частых рецидивов и хронического течения заболевания (1). Кроме того, из-за механизмов взаимосвязи, которые существуют у кошек с ЗНМП, некоторые кошки с ИЦК могут умереть из-за факторов, связанных с ЗНМП, таких как мочекаменная болезнь, пробки уретры и ИМП (4). Сообщалось, что смертность, связанная с ЗНМП, среди кошек с различной этиологией составила 5% (197), в то время как в двух ретроспективных исследованиях сообщалось, что смертность исключительно от ИЦК составила 12,5% (29) и 20% (200). Было высказано предположение, что уровень смертности от обструктивного ИЦК составляет 26% (199). Таким образом, более 70% кошек с ИЦК смогли выжить и даже прожить дольше 10 лет (200).

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на высокую частоту рецидивов, уровень смертности от ИЦК относительно низок. Несмотря на то, что полностью излечиться трудно, количество повторных эпизодов и тяжесть клинических симптомов могут быть уменьшены при применении соответствующих лекарств и процедур по обогащению окружающей среды, поэтому долгосрочный прогноз для кошек с диагнозом ИЦК довольно положительный.

Вывод

В ветеринарной практике во всем мире ИЦК является распространенным острым или хроническим заболеванием с частыми рецидивами, и чаще всего

встречается у относительно молодых кошек с избыточным весом и низким уровнем активности. Различные факторы повышают риск развития ИЦК, и большинство из них связаны со стрессом. Точный этиопатогенез ИЦК еще не определен, но было предложено множество гипотез, и наиболее многообещающей представляется та, которая связана с нейроэндокринными факторами. В дополнение к таким симптомам, как дизурия, странгурия, гематурия, поллакиурия и периурия, у кошек с ИЦК также наблюдаются сопутствующие расстройства других систем организма. Поэтому для обозначения этого сложного системного заболевания используется предварительный термин “синдром пандоры”. Диагностика ИЦК по-прежнему является процессом исключения других форм ЗНМП. Хотя были идентифицированы некоторые потенциальные диагностические биомаркеры, они недостаточно чувствительны и специфичны для клинического применения. Менеджмент ИЦК - это, как правило, долгосрочный менеджмент, нуждающийся в соблюдении требований и целеустремленности владельцев домашних животных. Основное лечение ИЦК должно быть рекомендовано на основе истории поведения и личных предпочтений пострадавшей кошки. Психофармакологическое лечение, GAG и некоторые терапевтические добавки рекомендуются в рефрактерных случаях, которые плохо реагируют на другие лекарства.

Однако все еще существует множество аспектов этого заболевания, которые необходимо обсудить в будущих исследованиях. Во-первых, необходимо прояснить специфическую патофизиологию ИЦК. Кроме того, необходимо исследовать и оценить факторы риска ИЦК в более широкой когорте, включающей больных кошек с различным образом жизни из разных частей мира. Кроме того, необходимо протестировать чувствительность и специфичность потенциальных диагностических биомаркеров, и мы надеемся, что некоторые из них могут быть доступны для клинического использования, что облегчит диагностику ИЦК. Более того, эффективность и безопасность некоторых лекарственных средств, рекомендованных для лечения кошек с ИЦК, нуждаются в дальнейшем изучении в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, проспективных клинических исследованиях с достаточно большим объемом выборки.

Ссылки

1. Patronek GJ, Glickman LT, Beck AM, McCabe GP, Ecker C. Risk factors for relinquishment of cats to an animal shelter. J Am Vet Med Assoc. (1996) 209:582–8.
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
2. Willeberg P. Interaction effects of epidemiologic factors in the feline urological syndrome. Nord Vet Med. (1976) 28:193–200.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

3. Willeberg P. Epidemiology of naturally occurring feline urologic syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (1984) 14:455–69. doi: 10.1016/S0195-5616(84)50053-9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

4. Dantas LMS. Vertical or horizontal? Diagnosing and treating cats who urinate outside the box. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2018) 48:403–17. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.12.007

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

5. Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J Am Vet Med Assoc.* (2001) 218:1429–35. doi: 10.2460/javma.2001.218.1429

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

6. Buffington CAT, Westropp JL, Chew DJ. From Fus to Pandora syndrome: where are we, how did we get here, and where to now? *J Feline Med Surg.* (2014) 16:385–94. doi: 10.1177/1098612X14530212

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

7. Osborne CA, Johnston GR, Polzin DJ, Kruger JM, Poffenbarger EM, Bell FW, et al. Redefinition of the feline urologic syndrome: feline lower urinary tract disease with heterogeneous causes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (1984) 14:409–38. doi: 10.1016/S0195-5616(84)50051-5

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

8. Gerber B, Boretta FS, Kley S, Luluha P, Muller C, Sieber N, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract.* (2005) 46:571–7. doi: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00288.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

9. Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2005) 35:147–70, vii. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.08.006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

10. Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Vet Clin N Am-Small.* (2009) 39:15. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.09.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

11. Saevik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sorum H, Eggertsdottir AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg.* (2011) 13:410–7. doi: 10.1016/j.jfms.2010.12.012
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
12. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological A. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* (2015) 193:1545–53. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.086
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
13. Buffington CAT. Idiopathic cystitis in domestic cats-beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med.* (2011) 25:784–96. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0732.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
14. Schur EA, Afari N, Furberg H, Olarte M, Goldberg J, Sullivan PF, et al. Feeling bad in more ways than one: comorbidity patterns of medically unexplained and psychiatric conditions. *J Gen Intern Med.* (2007) 22:818–21. doi: 10.1007/s11606-007-0140-5
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
15. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* (2008) 37:339–52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.003
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
16. Ablin K, Clauw DJ. From fibrositis to functional somatic syndromes to a bell-shaped curve of pain and sensory sensitivity: evolution of a clinical construct. *Rheum Dis Clin N Am.* (2009) 35:233. doi: 10.1016/j.rdc.2009.06.006
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
17. Forrester SD, Towell TL. Feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2015) 45:783–806. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.02.007
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
18. Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc.* (1999) 214:1336–41.
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
19. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in cats attending primary-care veterinary practices in England. *Vet J.* (2014) 202:286–91. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.004

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

20. Kim Y, Kim H, Pfeiffer D, Brodbelt D. Epidemiological study of feline idiopathic cystitis in Seoul, South Korea. *J Feline Med Surg.* (2018) 20:913–21. doi: 10.1177/1098612X17734067

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

21. Piyarungsri K, Tangtrongsup S, Thitaram N, Lekklar P, Kittinuntasilp A. Prevalence and risk factors of feline lower urinary tract disease in Chiang Mai, Thailand. *Sci Rep.* (2020) 10:196. doi: 10.1038/s41598-019-56968-w

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

22. Sparkes A. Understanding feline idiopathic cystitis. *Vet Rec.* (2018) 182:486. doi: 10.1136/vr.k1848

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

23. Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF, et al. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc.* (1991) 199:211–6.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

24. Dorsch R, Remer C, Sauter-Louis C, Hartmann K. Feline lower urinary tract disease in a german cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* (2014) 42:231–9. doi: 10.1055/s-0038-1623769

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

25. Lew-Kojrys S, Mikulska-Skupien E, Snarska A, Krystkiewicz W, Pomianowski A. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in polish cats. *Vet Med Czech.* (2017) 62:386–93. doi: 10.17221/170/2016-VETMED

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

26. Nururrozi A, Yanuartono Y, Sivananthan P, Indarjulianto S. Evaluation of lower urinary tract disease in the Yogyakarta cat population, Indonesia. *Vet World.* (2020) 13:1182–6. doi: 10.14202/vetworld.2020.1182-1186

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

27. Lulich JP, Osborne CA, Kruger J. What constitutes a diagnosis of feline idiopathic cystitis?. *Proc ACVIM Forum.* (2010) 630–1.

[PubMed Abstract](#)

28. Buffington CAT, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats. *J Am Vet Med A.* (2006) 228:722–5. doi: 10.2460/javma.228.5.722
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
29. Chew DJ. Nonobstructive idiopathic or interstitial cystitis in cats. In: *Canine and Feline Nephrology and Urology.* (2011). p. 306–40. doi: 10.1016/B978-0-7216-8178-8.10010-7
[CrossRef Full Text](#)
30. Buffington CAT. External and internal influences on disease risk in cats. *J Am Vet Med Assoc.* (2002) 220:994–1002. doi: 10.2460/javma.2002.220.994
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
31. Cameron ME, Casey RA, Bradshaw JWS, Waran NK, Gunn-Moore DA. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *J Small Anim Pract.* (2004) 45:144–7. doi: 10.1111/j.1748-5827.2004.tb00216.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
32. Defauw PAM, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* (2011) 13:967–75. doi: 10.1016/j.jfms.2011.08.001
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
33. Lund HS, Sævik BK, Finstad OW, Grontvedt ET, Vatne T, Eggertsdottir AV. Risk factors for idiopathic cystitis in norwegian cats: a matched case-control study. *J Feline Med Surg.* (2016) 18:483–91. doi: 10.1177/1098612X15587955
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
34. Stella JL, Lord LK, Buffington CAT. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Am Vet Med A.* (2011) 238:67–73. doi: 10.2460/javma.238.1.67
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
35. Cooper ES. Controversies in the management of feline urethral obstruction. *J Vet Emerg Crit Car.* (2015) 25:130–7. doi: 10.1111/vec.12278
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
36. Jones BR, Sanson RL, Morris RS. Elucidating the risk factors of feline lower urinary tract disease. *New Zeal Vet J.* (1997) 45:100. doi: 10.1080/00480169.1997.36003
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

37. Gunn-Moore DA. Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* (2003) 5:133–8. doi: 10.1016/S1098-612X(02)00129-8
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
38. Longstaff L, Gruffydd-Jones TJ, Buffington CAT, Casey RA, Murray JK. Owner-reported lower urinary tract signs in a cohort of young cats. *J Feline Med Surg.* (2017) 19:609–18. doi: 10.1177/1098612X16643123
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
39. Westropp JL, Delgado M, Buffington CAT. Chronic lower urinary tract signs in cats current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin N Am Small.* (2019) 49:187. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.11.001
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
40. Keay SK, Warren JW. Is interstitial cystitis an infectious disease? *Int J Antimicrob Ag.* (2002) 19:480–3. doi: 10.1016/S0924-8579(02)00089-4
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
41. Eggertsdottir AV, Lund HS, Krontveit R, Sorum H. Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *J Feline Med Surg.* (2007) 9:458–65. doi: 10.1016/j.jfms.2007.06.003
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
42. Bell ET, Lulich JP. Marked struvite crystalluria and its association with lower urinary tract signs in a cat with feline idiopathic cystitis. *Aust Vet J.* (2015) 93:332–5. doi: 10.1111/avj.12353
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
43. Larson J, Kruger JM, Wise AG, Kaneene JB, Miller R, Fitzgerald SD, et al. Nested case-control study of feline calicivirus viruria, oral carriage, and serum neutralizing antibodies in cats with idiopathic cystitis. *J Vet Intern Med.* (2011) 25:199–205. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0685.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
44. Kruger JM, Venta PJ, Swenson CL, Syring R, Gibbons-Burgener SN, Richter M, et al. Prevalence of bovine herpesvirus-4 infection in cats in central Michigan. *J Vet Intern Med.* (2000) 14:593–7. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02282.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
45. Rice CC, Kruger JM, Venta PJ, Vilnis A, Maas KA, Dulin JA, et al. Genetic characterization of 2 novel feline caliciviruses isolated from cats with idiopathic lower urinary tract disease. *J Vet Intern Med.* (2002) 16:293–302. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02372.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

46. Makino A, Shimojima M, Miyazawa T, Kato K, Tohya Y, Akashi H. Junctional adhesion molecule 1 is a functional receptor for feline calicivirus. *J Virol.* (2006) 80:4482–90. doi: 10.1128/JVI.80.9.4482-4490.2006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

47. Stuart AD, Brown TDK. Alpha 2,6-linked sialic acid acts as a receptor for feline calicivirus. *J Gen Virol.* (2007) 88:177–86. doi: 10.1099/vir.0.82158-0

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

48. Lewis SA. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol.* (2000) 278:F867–74. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.6.F867

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

49. Hauser PJ, VanGordon SB, Seavey J, Sofinowski TM, Ramadan M, Abdullah S, et al. Abnormalities in expression of structural, barrier and differentiation related proteins, and chondroitin sulfate in feline and human interstitial cystitis. *J Urol.* (2015) 194:571–7. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.090

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

50. Buffington CAT, Blaisdell JL, Binns SP, Woodworth BE. Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* (1996) 155:1801–4. doi: 10.1016/S0022-5347(01)66201-3

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

51. Pereira DA, Aguiar JAK, Hagiwara MK, Michelacci YM. Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *BBA Gen Subj.* (2004) 1672:1–11. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.02.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

52. Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, Buffington CAT, Zeidel ML, Apodaca G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal.* (2000) 278:F540–3. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.4.F540

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

53. Lemberger SIK, Deeg CA, Hauck SM, Amann B, Hirmer S, Hartmann K, et al. Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis. *Am J Vet Res.* (2011) 72:1407–15. doi: 10.2460/ajvr.72.10.1407

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

54. Lemberger SIK, Dorsch R, Hauck SM, Amann B, Hirmer S, Hartmann K, et al. Decrease of trefoil factor 2 in cats with feline idiopathic cystitis. *BJU Int.* (2011) 107:670–7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09500.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
55. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiat.* (2009) 65:732–41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
56. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep.* (2007) 11:98–103. doi: 10.1007/s11916-007-0005-y
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
57. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiat.* (2003) 160:1554–65. doi: 10.1176/appi.ajp.160.9.1554
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
58. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav R.* (2005) 29:3–38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.08.009
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
59. Buffington CAT. Visceral pain in humans: lessons from animals. *Curr Pain Headache Rep.* (2001) 5:44–51. doi: 10.1007/s11916-001-0009-y
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
60. Reche A, Buffington CAT. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. *J Urol.* (1998) 159:1045–8. doi: 10.1016/S0022-5347(01)63833-3
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
61. Westropp JL, Welk KA, Buffington CA. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* (2003) 170(6 Pt 1):2494–7. doi: 10.1097/01.ju.0000095566.63870.66
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
62. Valentino RJ, Miselis RR, Pavcovich LA. Pontine regulation of pelvic viscera: pharmacological target for pelvic visceral dysfunctions. *Trends Pharmacol Sci.* (1999) 20:253–60. doi: 10.1016/S0165-6147(99)01332-2

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

63. Buffington CAT. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol.* (2004) 172(4 Pt 1):1242–8. doi: 10.1097/01.ju.0000137953.49304.6c

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

64. Westropp JL, Kass PH, Buffington CA. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res.* (2006) 67:731–6. doi: 10.2460/ajvr.67.4.731

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

65. Birder LA, Wolf-Johnston A, Buffington CA, Roppolo JR, de Groat WC, Kanai AJ. Altered inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in the bladder of cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* (2005) 173:625–9. doi: 10.1097/01.ju.0000145900.22849.1d

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

66. Hanna-Mitchell AT, Wolf-Johnston A, Roppolo JR, Buffington TC, Birder LA. Corticotropin-releasing factor family peptide signaling in feline bladder urothelial cells. *J Endocrinol.* (2014) 222:113–21. doi: 10.1530/JOE-13-0422

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

67. Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S, Kanai AJ, de Groat WC, Birder LA. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci.* (2007) 80:2298–302. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.010

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

68. 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:F423–9. doi: 10.1152/ajprenal.00056.2003

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

69. Birder LA, Wolf-Johnston AS, Chib MK, Buffington CA, Roppolo JR, Hanna-Mitchell AT. Beyond neurons: involvement of urothelial and glial cells in bladder function. *Neurourol Urodynam.* (2010) 29:88–96. doi: 10.1002/nau.20747

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

70. Ikeda Y, Birder L, Buffington C, Roppolo J, Kanai A. Mucosal muscarinic receptors enhance bladder activity in cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* (2009) 181:1415–22. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.138

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

71. Powell-Boone T, Ness TJ, Cannon R, Lloyd LK, Weigent DA, Fillingim RB. Menstrual cycle affects bladder pain sensation in subjects with interstitial cystitis. *J Urol.* (2005) 174:1832–6. doi: 10.1097/01.ju.0000176747.40242.3d
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
72. Ikeda Y, Wolf-Johnston A, Roppolo JR, Buffington CAT, Birder L. Feline interstitial cystitis enhances mucosa-dependent contractile responses to serotonin. *Int Neurourol J.* (2018) 22:246–51. doi: 10.5213/inj.1836276.138
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
73. Birder LA, Ruan HZ, Chopra B, Xiang Z, Barrick S, Buffington CA, et al. Alterations in P2x and P2y purinergic receptor expression in urinary bladder from normal cats and cats with interstitial cystitis. *Am J Physiol Renal.* (2004) 287:F1084–F91. doi: 10.1152/ajprenal.00118.2004
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
74. Jasmin L, Janni G. Experimental neurogenic cystitis. *Adv Exp Med Biol.* (2003) 539(Pt A):319–35. doi: 10.1007/978-1-4419-8889-8_24
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
75. Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology.* (1997) 49(5A Suppl):14–40. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80329-X
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
76. Birder LA, Hanna-Mitchell AT, Mayer E, Buffington CA. Cystitis, co-morbid disorders and associated epithelial dysfunction. *Neurourol Urodyn.* (2011) 30:668–72. doi: 10.1002/nau.21109
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
77. Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol.* (2005) 289:F489–95. doi: 10.1152/ajprenal.00467.2004
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
78. Dowers K. Updates in feline medicine. *Adv Small Anim Med Surg.* (2012) 25:1–4. doi: 10.1016/j.asams.2012.04.001
[CrossRef Full Text](#)
79. Sculptoreau A, de Groat WC, Buffington CAT, Birder LA. Abnormal excitability in capsaicin-responsive DRG neurons from cats with feline interstitial cystitis. *Exp Neurol.* (2005) 193:437–43. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.01.011
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

80. Colleran EJ. Pandora syndrome. *Adv Small Anim Med Surg.* (2015) 28:1–3. doi: 10.1016/j.asams.2015.05.001
[CrossRef Full Text](#)
81. Hague DW, Stella JL, Buffington CA. Effects of interstitial cystitis on the acoustic startle reflex in cats. *Am J Vet Res.* (2013) 74:144–7. doi: 10.2460/ajvr.74.1.144
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
82. Cano G, Card JP, Rinaman L, Sved AF. Connections of Barrington's nucleus to the sympathetic nervous system in rats. *J Auton Nerv Syst.* (2000) 79:117–28. doi: 10.1016/S0165-1838(99)00101-0
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
83. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* (2008) 9:453–66. doi: 10.1038/nrn2401
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
84. Buffington CAT, Pacak K. Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* (2001) 165(6 Pt 1):2051–4. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66292-1
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
85. Westropp JL, Kass PH, Buffington CAT. In vivo evaluation of alpha(2)-adrenoceptors in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res.* (2007) 68:203–7. doi: 10.2460/ajvr.68.2.203
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
86. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol.* (1993) 40:691–709. doi: 10.1016/0301-0082(93)90011-G
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
87. Stevens CW, Brenner GM. Spinal administration of adrenergic agents produces analgesia in amphibians. *Eur J Pharmacol.* (1996) 316:205–10. doi: 10.1016/S0014-2999(96)00681-4
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
88. Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and Carbon Dioxide Response. *Anesthesiology.* (1994) 80:1057–72. doi: 10.1097/00000542-199405000-00015
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

89. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* (2000) 886:172–89. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02950-4
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
90. Buffington CAT. Developmental influences on medically unexplained symptoms. *Psychother Psychosom.* (2009) 78:139–44. doi: 10.1159/000206866
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
91. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med.* (2003) 65:450–60. doi: 10.1097/01.PSY.0000035721.12441.17
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
92. Westropp JL, Buffington CAT. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin N Am Small.* (2004) 34:1043. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.03.002
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
93. Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghani P, Raikonen K. Transmitting biological effects of stress in utero: implications for mother and offspring. *Psychoneuroendocrinology.* (2013) 38:1843–9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.018
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
94. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Hlth Dis.* (2010) 1:6–18. doi: 10.1017/S2040174409990171
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
95. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab.* (2002) 13:373–80. doi: 10.1016/S1043-2760(02)00690-2
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
96. Parys M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kruger JM. Serum cytokine profiling in cats with acute idiopathic cystitis. *J Vet Intern Med.* (2018) 32:274–9. doi: 10.1111/jvim.15032
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
97. Neilson J. Thinking outside the box: feline elimination. *J Feline Med Surg.* (2004) 6:5–11. doi: 10.1016/j.jfms.2003.09.008
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

98. Herron ME. Advances in understanding and treatment of feline inappropriate elimination. *Top Companion Anim Med.* (2010) 25:195–202. doi: 10.1053/j.tcam.2010.09.005
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
99. Seawright A, Casey R, Kiddie J, Murray J, Gruffydd-Jones T, Harvey A, et al. A case of recurrent feline idiopathic cystitis: the control of clinical signs with behavior therapy. *J Vet Behav.* (2008) 3:32–8. doi: 10.1016/j.jveb.2007.09.008
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
100. Griffin S. Feline abdominal ultrasonography: what's normal? What's abnormal? Renal pelvis, ureters and urinary bladder. *J Feline Med Surg.* (2020) 22:847–65. doi: 10.1177/1098612X20941786
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
101. Lund HS, Krontveit RI, Halvorsen I, Eggertsdottir AV. Evaluation of urinalyses from untreated adult cats with lower urinary tract disease and healthy control cats: predictive abilities and clinical relevance. *J Feline Med Surg.* (2013) 15:1086–97. doi: 10.1177/1098612X13492739
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
102. Sturgess CP, Hesford A, Owen H, Privett R. An investigation into the effects of storage on the diagnosis of crystalluria in cats. *J Feline Med Surg.* (2001) 3:81–5. doi: 10.1053/jfms.2001.0118
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
103. Jones E, Palmieri C, Thompson M, Jackson K, Allavena R. Feline idiopathic cystitis: pathogenesis, histopathology and comparative potential. *J Comp Pathol.* (2021) 185:18–29. doi: 10.1016/j.jcpa.2021.03.006
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
104. Treutlein G, Deeg CA, Hauck SM, Amann B, Hartmann K, Dorsch R. Follow-up protein profiles in urine samples during the course of obstructive feline idiopathic cystitis. *Vet J.* (2013) 198:625–30. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.015
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
105. Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci.* (2002) 115(Pt 20):3861–3. doi: 10.1242/jcs.00059
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
106. Mosher DF. Physiology of fibronectin. *Annu Rev Med.* (1984) 35:561–75. doi: 10.1146/annurev.me.35.020184.003021
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

107. Treutlein G, Dorsch R, Euler KN, Hauck SM, Amann B, Hartmann K, et al. Novel potential interacting partners of fibronectin in spontaneous animal model of interstitial cystitis. PLoS ONE. (2012) 7:e51391. doi: 10.1371/journal.pone.0051391
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
108. Cao ZY, Said N, Wu HK, Kuwabara I, Liu FT, Panjwani N. Galectin-7 as a potential mediator of corneal epithelial cell migration. Arch Ophthalmol Chic. (2003) 121:82–6. doi: 10.1001/archophth.121.1.82
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
109. Klima J, Lacina L, Dvorankova B, Herrmann D, Carnwath JW, Niemann H, et al. Differential regulation of galectin expression/reactivity during wound healing in porcine skin and in cultures of epidermal cells with functional impact on migration. Physiol Res. (2009) 58:873–84. doi: 10.33549/physiolres.931624
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
110. Rondanino C, Poland PA, Kinlough CL, Li H, Rbaibi Y, Myerburg MM, et al. Galectin-7 modulates the length of the primary cilia and wound repair in polarized kidney epithelial cells. Am J Physiol Renal. (2011) 301:F622–F33. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2011
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
111. Hotta M, Tashiro F, Ikegami H, Niwa H, Ogihara T, Yodoi J, et al. Pancreatic beta cell-specific expression of thioredoxin, an antioxidative and antiapoptotic protein, prevents autoimmune and streptozotocin-induced diabetes. J Exp Med. (1998) 188:1445–51. doi: 10.1084/jem.188.8.1445
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
112. Holmgren A, Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. Biochem Bioph Res Co. (2010) 396:120–4. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.03.083
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
113. Dinis S, de Oliveira JT, Pinto R, Cruz F, Buffington CT, Dinis P. From bladder to systemic syndrome: concept and treatment evolution of interstitial cystitis. Int J Womens Health. (2015) 7:735–44. doi: 10.2147/IJWH.S60798
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
114. Qu HC, Zhang W, Yan S, Liu YL, Wang P. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a meta-analysis. PLoS ONE. (2014) 9:e106321. doi: 10.1371/journal.pone.0106321
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

115. Keay SK, Szekely Z, Conrads TP, Veenstra TD, Barchi JJ, Zhang CO, et al. An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2004) 101:11803–8. doi: 10.1073/pnas.0404509101
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
116. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, et al. Decreased H-3-thymidine incorporation by human bladder epithelial cells following exposure to urine from interstitial cystitis patients. *J Urol*. (1996) 156:2073–8. doi: 10.1016/S0022-5347(01)65438-7
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
117. Keay S, Zhang CO, Hise MK, Hebel JR, Jacobs SC, Gordon D, et al. A diagnostic in vitro urine assay for interstitial cystitis. *Urology*. (1998) 52:974–8. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00488-9
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
118. Keay S. Cell signaling in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Cell Signal*. (2008) 20:2174–9. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.06.004
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
119. Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, Hise MK, Warren JW. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce an inhibitor of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor production. *J Urol*. (2000) 164:2112–8. doi: 10.1016/S0022-5347(05)66980-7
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
120. Frias B, Lopes T, Pinto R, Cruz F, Cruz CD. Neurotrophins in the lower urinary tract: becoming of age. *Curr Neuropharmacol*. (2011) 9:553–8. doi: 10.2174/157015911798376253
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
121. Antunes-Lopes T, Cruz F. Urinary biomarkers in overactive bladder: revisiting the evidence in 2019. *Eur Urol Focus*. (2019) 5:329–36. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.006
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
122. Ochodnický P, Cruz CD, Yoshimura N, Cruz F. Neurotrophins as regulators of urinary bladder function. *Nat Rev Urol*. (2012) 9:628–37. doi: 10.1038/nrurol.2012.178
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

123. Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *Int Urogynecol J.* (2013) 24:1065–72. doi: 10.1007/s00192-012-2027-1
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
124. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C, et al. Bdnf as a pain modulator. *Progress Neurobiol.* (2008) 85:297–317. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
125. Wen H, Lee T, You S, Park SH, Song H, Eilber KS, et al. Urinary metabolite profiling combined with computational analysis predicts interstitial cystitis-associated candidate biomarkers. *J Proteome Res.* (2015) 14:541–8. doi: 10.1021/pr5007729
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
126. Kuo HC. Potential urine and serum biomarkers for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int J Urol.* (2014) 21(Suppl 1):34–41. doi: 10.1111/iju.12311
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
127. Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, Bradley CS, Kreder K, Lutgendorf S, et al. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: associations with painful symptoms. *Pain.* (2014) 155:1755–61. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.029
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
128. Argade SP, Vanichsarn C, Chenoweth M, Parsons CL. Abnormal glycosylation of Tamm-Horsfall protein in patients with interstitial cystitis. *BJU Int.* (2009) 103:1085–9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08163.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
129. Parsons CL, Stein P, Zupkas P, Chenoweth M, Argade SP, Proctor JG, et al. Defective Tamm-Horsfall protein in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* (2007) 178:2665–70. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.125
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
130. Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, Stetter CM, Peters KM, Rovner ES, et al. Urine markers do not predict biopsy findings or presence of bladder ulcers in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* (2008) 179:1850–6. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.047
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

131. Slobodov G, Feloney M, Gran C, Kyker KD, Hurst RE, Culkin DJ. Abnormal expression of molecular markers for bladder impermeability and differentiation in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol.* (2004) 171:1554–8. doi: 10.1097/01.ju.0000118938.09119.a5
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
132. Byrne DS, Sedor JF, Estojak J, Fitzpatrick KJ, Chiura AN, Mulholland SG. The urinary glycoprotein Gp51 as a clinical marker for interstitial cystitis. *J Urol.* (1999) 161:1786–90. doi: 10.1016/S0022-5347(05)68800-3
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
133. Moskowitz MO, Byrne DS, Callahan HJ, Parsons CL, Valderrama E, Moldwin RM. Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (Gp1) in interstitial cystitis. *J Urol.* (1994) 151:343–5. doi: 10.1016/S0022-5347(17)34944-3
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
134. Hauser PJ, Dozmorov MG, Bane BL, Slobodov G, Culkin DJ, Hurst RE. Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol.* (2008) 179:764–9. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.022
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
135. Laguna P, Smedts F, Nordling J, Horn T, Bouchelouche K, Hopman A, et al. Keratin expression profiling of transitional epithelium in the painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Am J Clin Pathol.* (2006) 125:105–10. doi: 10.1309/W342BWMDMDDBCTVH
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
136. Zeng Y, Wu XX, Homma Y, Yoshimura N, Iwaki H, Kageyama S, et al. Uroplakin Iii-Delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol.* (2007) 178:1322–7. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.125
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
137. Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, et al. Nerve growth factor (Ngf): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (Oab)? *BJU Int.* (2013) 111:372–80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11672.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
138. Bartges JW, Kirt CA. Nutrition and lower urinary tract disease in cats. *Vet Clin N Am Small.* (2006) 36:1361. doi: 10.1016/j.cvsm.2006.08.006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

139. Kraijer M, Fink-Gremmels J, Nickel RF. The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *J Feline Med Surg.* (2003) 5:191–6. doi: 10.1016/S1098-612X(03)00004-4

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

140. Kruger JM, Lulich JP, MacLeay J, Merrills J, Paetau-Robinson I, Brejda J, et al. Comparison of foods with differing nutritional profiles for long-term management of acute nonobstructive idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med A.* (2015) 247:508–17. doi: 10.2460/javma.247.5.508

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

141. Kruger JM, Conway TS, Kaneene JB, Perry RL, Hagenlocker E, Golombek A, et al. Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* (2003) 222:749–58. doi: 10.2460/javma.2003.222.749

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

142. Lund HS, Skogtun G, Sørsum H, Eggertsdóttir AV. Absence of bacterial DNA in culture-negative urine from cats with and without lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* (2015) 17:909–14. doi: 10.1177/1098612X14563098

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

143. Little S. Feline lower urinary tract disease - should we prescribe antibiotics? *Adv Small Anim Med Surg.* (2017) 30:1–2. doi: 10.1016/j.asams.2016.12.001

[CrossRef Full Text](#)

144. Forrester SD, Roudebush P. Evidence-based management of feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2007) 37:533–58. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.01.009

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

145. Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP. Feline lower urinary tract disorders. Definition of terms and concepts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (1996) 26:169–79. doi: 10.1016/S0195-5616(96)50200-7

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

146. Dorsch R, Zellner F, Schulz B, Sauter-Louis C, Hartmann K. Evaluation of meloxicam for the treatment of obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* (2016) 18:925–33. doi: 10.1177/1098612X15621603

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

147. Nivy R, Segev G, Rimer D, Bruchim Y, Aroch I, Mazaki-Tovi M. A prospective randomized study of efficacy of 2 treatment protocols in preventing recurrence of clinical signs in 51 male cats with obstructive idiopathic cystitis. *J Vet Intern Med.* (2019) 33:2117–23. doi: 10.1111/jvim.15594

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

148. Hetrick PE, Davidow EB. Initial treatment factors associated with feline urethral obstruction recurrence rate: 192 cases (2004-2010). *J Am Vet Med A.* (2013) 243:512–9. doi: 10.2460/javma.243.4.512

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

149. Sumner JP, Rishniw M. Urethral obstruction in male cats in some Northern United States shows regional seasonality. *Vet J.* (2017) 220:72–4. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.12.019

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

150. Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, Bartges JW, Polzin DJ. Medical management of feline urethral obstruction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (1996) 26:483–98. doi: 10.1016/S0195-5616(96)50079-3

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

151. Cooper ES, Owens TJ, Chew DJ, Buffington CA. A protocol for managing urethral obstruction in male cats without urethral catheterization. *J Am Vet Med Assoc.* (2010) 237:1261–6. doi: 10.2460/javma.237.11.1261

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

152. Cosford KL, Koo ST. In-hospital medical management of feline urethral obstruction: a review of recent clinical research. *Can Vet J.* (2020) 61:595–604.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

153. Nye AK, Luther JK. Feline perineal urethrostomy: a review of past and present literature. *Top Companion Anim Med.* (2018) 33:77–82. doi: 10.1053/j.tcam.2018.07.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

154. Zhou JS, Cao X, Mar AC, Ding YQ, Wang XP, Li Q, et al. Activation of postsynaptic 5-Ht1a receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology.* (2014) 231:2067–75. doi: 10.1007/s00213-013-3350-z

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

155. Chew DJ, Buffington CAT, Kendall MS, DiBartola SP, Woodworth BE. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* (1998) 213:1282.
[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)
156. Carney HC, Sadek TP, Curtis TM, Halls V, Heath S, Hutchison P, et al. AAEP and ISFM guidelines for diagnosing and solving house-soiling behavior in cats. *J Feline Med Surg.* (2014) 16:579–98. doi: 10.1177/1098612X14539092
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
157. Stowers L, Marton TF. What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. *Neuron.* (2005) 46:699–702. doi: 10.1016/j.neuron.2005.04.032
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
158. Griffith CA, Steigerwald ES, Buffington CAT. Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *J Am Vet Med Assoc.* (2000) 217:1154–6. doi: 10.2460/javma.2000.217.1154
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
159. Gunn-Moore DA, Cameron ME. A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* (2004) 6:133–8. doi: 10.1016/j.jfms.2004.01.006
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
160. Gunn-Moore DA, Shenoy CM. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* (2004) 6:219–25. doi: 10.1016/j.jfms.2003.09.007
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
161. Mills DS, Redgate SE, Landsberg GM. A meta-analysis of studies of treatments for feline urine spraying. *PLoS ONE.* (2011) 6:e18448. doi: 10.1371/journal.pone.0018448
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
162. Frank D, Beauchamp G, Palestrini C. Systematic review of the use of pheromones for treatment of undesirable behavior in cats and dogs. *J Am Vet Med A.* (2010) 236:1308–16. doi: 10.2460/javma.236.12.1308
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
163. Chadwin RM, Bain MJ, Kass PH. Effect of a synthetic feline facial pheromone product on stress scores and incidence of upper respiratory tract infection in shelter cats. *J Am Vet Med A.* (2017) 251:413–20. doi: 10.2460/javma.251.4.413
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

164. Bradley AM, Lappin MR. Intravesical glycosaminoglycans for obstructive feline idiopathic cystitis: a pilot study. *J Feline Med Surg.* (2014) 16:504–6. doi: 10.1177/1098612X13510918

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

165. Panboon I, Asawakarn S, Pusoonthornthum R. Urine protein, urine protein to creatinine ratio and N-Acetyl-Beta-D-glucosaminidase index in cats with idiopathic cystitis vs healthy control cats. *J Feline Med Surg.* (2017) 19:869–75. doi: 10.1177/1098612X16663593

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

166. Parsons CL, Schmidt JD, Pollen JJ. Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol.* (1983) 130:51–3. doi: 10.1016/S0022-5347(17)50948-9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

167. Rajasekaran M, Stein P, Parsons CL. Toxic factors in human urine that injure urothelium. *Int J Urol.* (2006) 13:409–14. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01301.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

168. Lee WY, Savage JR, Zhang JX, Jia WJ, Oottamasathien S, Prestwich GD. Prevention of anti-microbial peptide L1-37-induced apoptosis and atp release in the urinary bladder by a modified glycosaminoglycan. *PLoS ONE.* (2013) 8:e77854. doi: 10.1371/journal.pone.0077854

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

169. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate - a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs.* (2006) 66:821–35. doi: 10.2165/00003495-200666060-00006

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

170. Delille M, Frohlich L, Muller RS, Hartmann K, Dorsch R. Efficacy of intravesical pentosan polysulfate sodium in cats with obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* (2016) 18:492–500. doi: 10.1177/1098612X15588934

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

171. Buffington T, Chew D, Kruger J, Bartges J, Adams L. Evaluation of pentosan polysulfate sodium in the treatment of feline interstitial cystitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Urol.* (2011) 185:E382. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.897

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

172. Wallius BM, Tidholm AE. Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Feline Med Surg.* (2009) 11:409–12. doi: 10.1016/j.jfms.2008.09.003
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
173. Panchaphanpong J, Asawakarn T, Pusoonthornthum R. Effects of oral administration of N-Acetyl-D-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res.* (2011) 72:843–50. doi: 10.2460/ajvr.72.6.843
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
174. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology.* (2005) 65:45–8. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.056
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
175. Zezza L, Reusch CE, Gerber B. Intravesical application of lidocaine and sodium bicarbonate in the treatment of obstructive idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Vet Intern Med.* (2012) 26:526–31. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00911.x
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
176. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr.* (2005) 25:151–74. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132446
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
177. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* (2006) 83(6 Suppl):1505s–19s. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
178. Landsberg G, Milgram B, Mougeot I, Kelly S, de Rivera C. Therapeutic effects of an alpha-casozepine and L-tryptophan supplemented diet on fear and anxiety in the cat. *J Feline Med Surg.* (2017) 19:594–602. doi: 10.1177/1098612X16669399
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
179. Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V, Cordel J, Marion M, Massal N, et al. Effect of alpha-casozepine (zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behav.* (2007) 2:40–6. doi: 10.1016/j.jveb.2007.02.002
[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
180. Miclo L, Perrin E, Driou A, Papadopoulos V, Boujrad N, Vanderesse R, et al. Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine

alpha(S1)-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB J.* (2001) 15:1780–2. doi: 10.1096/fj.00-0685fje

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

181. Naarden B, Corbee RJ. The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis. *Vet Med Sci.* (2020) 6:32–8. doi: 10.1002/vms3.197

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

182. Cote J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Crit Rev Food Sci.* (2010) 50:666–79. doi: 10.1080/10408390903044107

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

183. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res.* (2013) 33:595–607. doi: 10.1016/j.nutres.2013.05.018

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

184. Colombino E, Cavana P, Martello E, Devalle V, Miniscalco B, Ravera N, et al. A new diet supplement formulation containing cranberry extract for the treatment of feline idiopathic cystitis. *Nat Prod Res.* (2021) 1–4. doi: 10.1080/14786419.2021.1925273

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

185. Daniels M, Bartges JW, Raditic DM, Marsden S, Cox SK, Callens AJ. Evaluation of three herbal compounds used for the management of lower urinary tract disease in healthy cats: a pilot study. *J Feline Med Surg.* (2018) 20:1094–9. doi: 10.1177/1098612X17748241

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

186. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* (2006) 7:697–709. doi: 10.1038/nrn1970

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

187. Alho AM, Pontes J, Pomba C. Guardians' knowledge and husbandry practices of feline environmental enrichment. *J Appl Anim Welf Sci.* (2016) 19:115–25. doi: 10.1080/10888705.2015.1117976

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

188. Herron ME, Buffington CA. Environmental enrichment for indoor cats: implementing enrichment. *Compend Contin Educ Vet.* (2012) 34:E3.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

189. Ellis SL, Rodan I, Carney HC, Heath S, Rochlitz I, Shearburn LD, et al. AAEP and ISFM feline environmental needs guidelines. *J Feline Med Surg.* (2013) 15:219–30. doi: 10.1177/1098612X13477537

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

190. Heath S. Environment and feline health: at home and in the clinic. *Vet Clin N Am Small.* (2020) 50:663. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.03.005

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

191. van der Leij WJR, Selman L, Vernooij JCM, Vinke CM. The effect of a hiding box on stress levels and body weight in Dutch shelter cats; a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0223492. doi: 10.1371/journal.pone.0223492

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

192. Kerr KR. Companion animals symposium: dietary management of feline lower urinary tract symptoms. *J Anim Sci.* (2013) 91:2965–75. doi: 10.2527/jas.2012-6035

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

193. Cottam N, Dodman NH. Effect of an odor eliminator on feline litter box behavior. *J Feline Med Surg.* (2007) 9:44–50. doi: 10.1016/j.jfms.2006.08.004

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

194. Grigg EK, Pick L, Nibblett B. Litter box preference in domestic cats: covered versus uncovered. *J Feline Med Surg.* (2013) 15:280–4. doi: 10.1177/1098612X12465606

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

195. Markwell PJ, Buffington CAT, Chew DJ, Kendall MS, Harte JG, DiBartola SP. Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* (1999) 214:361–5.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

196. Grant DC. Effect of water source on intake and urine concentration in healthy cats. *J Feline Med Surg.* (2010) 12:431–4. doi: 10.1016/j.jfms.2009.10.008

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

197. Kaul E, Hartmann K, Reese S, Dorsch R. Recurrence rate and long-term course of cats with feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* (2020) 22:544–56. doi: 10.1177/1098612X19862887

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

198. Lund HS, Eggertsdottir AV. Recurrent episodes of feline lower urinary tract disease with different causes: possible clinical implications. *J Feline Med Surg.* (2019) 21:590–4. doi: 10.1177/1098612X18783839

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

199. Gerber B, Eichenberger S, Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg.* (2008) 10:16–23. doi: 10.1016/j.jfms.2007.06.007

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

200. Eggertsdottir AV, Blankvandsbraten S, Gretarsson P, Olofsson AE, Lund HS. Retrospective interview-based long-term follow-up study of cats diagnosed with idiopathic cystitis in 2003-2009. *J Feline Med Surg.* (2021) 23:945–51. doi: 10.1177/1098612X21990302

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)