



ИВАНОВ Д.Д., д.м.н., профессор, ДОМБРОВСКИЙ Я.А.

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев  
Киевская городская клиническая больница № 18

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА

*Цистит — одна из наиболее частых нозологических форм инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, основным морфологическим субстратом которой является воспалительный процесс в эпителии и строме стенки мочевого пузыря, часто сочетающийся с воспалением слизистой оболочки мочеиспускательного канала (уретрит).*

*В основном инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а именно цистит как наиболее частый вариант, встречаются у женщин ввиду анатомических особенностей.*

Примерно 50 % всех женщин переносят как минимум один эпизод ИМП на протяжении жизни, и почти у трети всех женщин наблюдается по меньшей мере один эпизод ИМП до 24 лет [1].

Но даже принимая во внимание эти статистические данные, не стоит забывать, что цистит — это не исключительно «женская проблема». Цистит может встречаться у мужчин любого возраста [2], особенно скомпрометированных по наличию сахарного диабета или иммунодефицитного состояния [3].

Классификация циститов:

- первичный;
- вторичный;
- инфекционный;
- неинфекционный;
- острый;
- хронический.

Последний вариант, вне зависимости от этиологии, занимает особое место в урологической практике в связи с особым подходом к его диагностике и лечению.

Хроническим, или осложненным, цистит считается в случае, если имеют место более трех эпизодов в год или два эпизода за полгода.

Причинами хронического цистита могут быть аномалии мочевыводящих путей, наличие конкрементов мочевыводящих путей, нарушения

пассажа мочи, наличие постоянного источника бактериурии.

Объединяющим звеном для всех вариантов хронического цистита является постоянное или преходящее повреждение слизистой оболочки, которое может приводить как к увеличению частоты эпизодов, так и к гиперпластическим и, иногда, диспластическим процессам, таким как полипы и ороговевающая плоскоклеточная метаплазия уретерия (лейкоплакия).

Атрофические и дистрофические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря создают благоприятную среду для развития и прогрессирования повреждения уретерия, увеличения и изменения соотношения компонентов воспалительной клеточной инфильтрации в строме.

Основными диагностическими критериями являются характерная для цистита клиническая манифестация, наличие бактериурии, частота возникновения последних и данные цистоско-

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

пии. В случае диагностирования хронического цистита наибольшее внимание уделяется определению источника бактериурии, микробиологическому исследованию и оценке состояния слизистой оболочки мочевого пузыря.

Лечение хронического цистита в основном состоит из этиотропной антимикробной терапии и предупреждения дальнейшего повреждения слизистой оболочки.

Современная антимикробная терапия детально представлена в руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015). Вместе с тем антимикробная терапия не снимает все вопросы в проблеме рецидивирования цистита, его хронического течения и, нередко, формирования условий для интерстициального процесса в стенке мочевого пузыря. Как результат — социальное страдание пациента и формирование иной нозологической формы — интерстициального цистита (ИЦ). В данной статье мы хотели бы уделить особое внимание вопросу, который остается дилеммой в лечении циститов, — восстановлению защитных свойств слизистой оболочки мочевого пузыря.

Существует множество лекарственных средств, используемых для предотвращения повреждения слизистой оболочки и/или ее восстановления после перенесенного воспалительного процесса. Необходимость подобной терапии обусловлена тем, что при хроническом цистите, вне зависимости от этиологии, имеет место постоянное повреждение уротелия, собственной пластинки и подслизистого основания стенки мочевого пузыря, что приводит к прогрессированию заболевания и усугублению симптомов. Данные лекарственные препараты вводятся посредством инстилляций, то есть напрямую в мочевой пузырь через мочевого катетер.

Препараты для инстилляций мочевого пузыря классифицируются по своему действию на противовоспалительные, обволакивающие и прижигающие. Желательным их свойством является наличие противомикробной активности. В последние годы интенсивно изучается новая группа растворов для инстилляций, способных укреплять тканевый каркас стенки мочевого пузыря, тем самым создавая условия для самостоятельного восстановления физиологических барьерных свойств уротелия. Одними из наиболее часто применяемых представителей этого класса лекарственных средств являются препараты гиалуроновой кислоты.

Гиалуроновая кислота — вещество из группы несulfатированных гликозаминогликанов, которые являются основой соединительной ткани, обеспечивая целостность и основные физико-химические свойства собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистого основания. Также гиалуроновая кислота входит в состав эпи-

телиальных клеток (в частности, клеток особого подвида эпителия — уротелия) и нервной ткани. Кроме того, гиалуроновая кислота принимает значительное участие в процессе пролиферации клеток.

В связи с этим данное вещество находит все возрастающее применение в терапии хронических циститов, так как способно успешно предотвращать повреждение и обеспечивать восстановление всех компонентов слизистой оболочки.

Предлагаем детальнее остановиться на некоторых исследованиях, посвященных применению препаратов гиалуроновой кислоты при хронических циститах.

Хронический цистит в своей морфологической основе является интерстициальным воспалительным процессом, основное патогенетическое звено которого — нарушение мочетканевого барьера между гипертонической мочой и межклеточным веществом стенки мочевого пузыря, что позволяет токсичным продуктам, содержащимся в моче, проникать в строму и вызывать воспалительный ответ [4, 5]. ИЦ манифестирует как синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП), включающий в себя такие симптомы:

- императивные позывы к мочеиспусканию;
- повышение частоты мочеиспусканий;
- хроническая тазовая боль.

Ниже приведено одно из исследований, в котором принимала участие 121 женщина в возрасте от 17 до 83 лет с диагнозом ИЦ/СБМП, со средней длительностью симптомов 6,1 года. Участницам проводилась медикаментозная терапия посредством инстилляций препарата гиалуроновой кислоты еженедельно до полного исчезновения симптомов СБМП или их значительного улучшения. Во избежание риска возникновения ИМП, связанного с катетеризацией мочевого пузыря, всем пациенткам был назначен прием 50 мг нитрофурантоина в день инстилляций. Результаты исследования были основаны на оценке пациентками интенсивности проявления всех симптомов в контексте СБМП по шкале от 0 до 10 до и после исследования.

Результаты исследования показали улучшение у 85 % больных, снижение проявления симптомов на 2 и более пункта по вышеупомянутой шкале. Девятнадцать пациенток отметили полное исчезновение симптомов (0 по шкале оценки) [6].

В рамках другого исследования, в котором принимали участие 20 пациентов в возрасте 34–80 лет, также оценивалась эффективность инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты в снижении интенсивности и устранении симптомов СБМП [7].

По итогам исследования авторы пришли к выводу, что препараты гиалуроновой кислоты в рамках длительной терапии отлично переносятся

и являются эффективными в снижении проявлений ИЦ/СБМП.

Исключительная эффективность гиалуроновой кислоты в терапии ИЦ/СБМП была продемонстрирована в исследовании Aram Kim et al. [8], в котором принимали участие 33 женщины с проявлениями ИЦ/СБМП, слабо или вообще не отвечавшие на предыдущее местное лечение инстилляциями и антимикробную терапию. Все участницы еженедельно в течение 4 недель получали 40 мг гиалуроновой кислоты посредством инстилляций. В рамках исследования также отмечалось влияние особенностей предшествующей терапии и наличия гуннеровских язв (характерного проявления ИЦ) на эффективность исследуемой терапии.

В результате исследования значительные улучшения наблюдались у 61 % пациентов. Неблагоприятных эффектов терапии отмечено не было, так же как и влияния предыдущей терапии и наличия гуннеровских язв на эффективность действия исследуемого препарата гиалуроновой кислоты.

Препараты гиалуроновой кислоты нашли широкое применение во многих областях медицины эмпирически, еще до того, как механизм ее действия стали изучать более детально. Последнее необходимо для признания эффективности препарата доказательной медициной.

В свете этого особого внимания заслуживают лабораторные исследования протективного и противовоспалительного действия гиалуроновой кислоты, проведенные *in vitro*.

В недавнем исследовании, выполненном P. Rooney et al., результаты которого опубликованы в июне 2015 года, были детально изучены механизмы эффективного благоприятного действия гиалуроновой кислоты при ИЦ на модели *in vitro* с использованием культур клеток уротелия [9].

По результатам исследования показано, что гиалуроновая кислота способна значительно (в 4–5 раз) снижать индуцированную продукцию цитокинов, уменьшая интенсивность или предотвращая вовсе развитие воспалительного процесса. Также было отмечено увеличение образования сульфатированных гликозаминогликанов (в 2 раза) и снижение трансэпителиальной проницаемости без повреждения естественных барьеров.

Полученные данные, по мнению авторов, делают применение препаратов гиалуроновой кислоты основным клиническим вектором в терапии ИЦ.

В другой, немного более ранней работе, целью которой было проанализировать 13 лабораторных исследований, посвященных изучению механизмов действия гиалуроновой кислоты при ИЦ, представлены следующие данные.

Инстилляция препаратов гиалуроновой кислоты приводит:

- к значительному угнетению воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря;
- снижению частоты и амплитуды сокращений мочевого пузыря;
- уменьшению повреждения эпителия;
- снижению уровня бактериального роста (в образцах ткани и мочи) [10].

В целом в большинстве стран по всему миру терапия препаратами гиалуроновой кислоты признана одной из необходимых, специфической при ИЦ/СБМП. Например, она входит в рекомендации Американской ассоциации урологов.

Интерес представляет еще одно исследование, проведенное в Австрии, целью которого было определить затраты на длительное лечение ИЦ/СБМП при помощи патогенетической терапии, в частности применения препаратов гиалуроновой кислоты, по сравнению с неспецифической медикаментозной терапией. В итоге был сделан вывод о гораздо более низкой стоимости использования специфических лекарственных средств, таких как гиалуроновая кислота, в рамках длительной терапии ИЦ/СБМП [11].

В урологической практике также часто встречается вариант ИЦ в контексте другой, уже сугубо мужской проблемы. Речь идет о радиационно-индуцированном ИЦ вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований предстательной железы. В свете этой проблемы также существует множество исследований эффективного применения препаратов гиалуроновой кислоты.

В одном из них принимали участие 20 пациентов, средний возраст 66 лет, с диагностированными карциномами предстательной железы после лучевой терапии (суммарная доза 72–74 Гр) и признаками радиационно-индуцированного ИЦ/СБМП. В данной группе применялись четыре еженедельные и две ежемесячные инстилляции препарата гиалуроновой кислоты.

В результате было отмечено значительное улучшение таких симптомов, как гематурия, болевой синдром, снижение частоты мочеиспусканий. Общий балл при оценке выраженности симптомов до и после применения гиалуроновой кислоты составлял  $2,70 \pm 0,47$  и  $1,45 \pm 0,51$  соответственно ( $p < 0,01$ , тест Вилкоксона). Неблагоприятных эффектов ни у одного пациента отмечено не было.

Исходя из результатов, авторы пришли к выводу, что применение препаратов гиалуроновой кислоты является эффективной и безопасной терапией в группе пациентов с радиационно-индуцированным ИЦ/СБМП [12].

В заключение можно сказать, что такое патологическое состояние, как хронический цистит (ИЦ/СБМП), — частое явление в урологической практике и актуальная медицинская проблема, а применение терапии посредством инстилляций

препаратов гиалуронової кислоти являється настільки ж ефективним, наскільки безпечним і, в перспективі, недорогостоящим рішенням.

На українському ринку довге час не було адекватного сертифікованого препарату для інстиляцій на основі гиалуронової кислоти, що не давало можливості отечественним урологам проводити адекватну і повноцінну терапію ІЦ/СБМП.

Сьогодні в Україні є необхідний препарат. На ринку представлений препарат для інтравезикального введення Інстилан компанії «Юрія-Фарм», що містить 80 мг гиалуронату натрію (0,16%) в 50 мл фосфатного буфера, показавши високу ефективність в клінічних дослідженнях і вже успішно використовується нашими спеціалістами. Інстилан — безбарвний, прозорий, в'язкий гелі гиалуронової кислоти неживотного походження, стерильний, апиrogenний, з фізіологічним рН 7,3 для інтравезикального введення з терміном зберігання 2 роки. Його подвійна упаковка створена для використання в стерильних умовах, пакет оснащений спеціальною насадкою для уретрального катетера. Інстилан протезує дефіцитний шар стінки мочевого бульбика, допомагає злегчити біль, імперативні позиви, учащене мочепускання. Великий розмір молекул препарату Інстилан забезпечує високу ефективність бар'єрної функції між мочою і тканиною. В відміння від поверхневих глікозаміногліканів, які вимиваються з мочою, Інстилан створює стійкий непроникний бар'єр в шарі уретеріальних клітин. Таким чином формується ефект звільнення від мучливих симптомів, коли інші методи лікування потерпіли невдачу.

Основні клінічні ефекти препарату обумовлені наступним:

- механічне вплив: бар'єр/лубрикація;
- зволожуючі властивості: висока ступінь зв'язування води;
- живлячі властивості: нормалізація міграції і проліферації клітин;
- заповнення простору дефектів;
- допоміжна функція: переривання запального каскаду.

Показаннями до призначення препарату Інстилан є наступні:

- хронічний/рецидивуючий цистит;
- інтерстиціальний цистит;
- гіперактивний мочевого бульбика;
- тимчасова захист і відновлення слизової оболонки мочевого бульбика при різних маніпуляціях (уретроцистоскопія, променева терапія і др.);
- променевий цистит;
- затримка мочі або утворення опухолі, викликаних циститом.

Інстилан вводиться внутріпухлинно 1 раз в тиждень. Курс складає з 4 до 12 інстиляцій, при необхідності повторюється один раз в квартал. Перед використанням температура препарату повинна бути не менше 20 °С, також слід опорожнити мочевого бульбика. Рекомендовано утримуватися від мочепускання не менше 30 хвилин після введення препарату.

Існує також багато рецептів на основі препарату. Ось три з найбільш часто використовуваних в практиці (International Painful Bladder Foundation):

1. Анестезуюча суміш (автор — Robert Moldwin): 0,5% бупівакаїн і 2% лідокаїн в співвідношенні 1 : 1 — загальний об'єм 40 мл. В цей розчин додаються: гиалуронат натрію 50 мг, триамніолон 40 мг, гентаміцин 80 мг або ципрофлоксацин 1000 мг. Використання: пацієнт повинен утримуватися від мочепускання в течение 30 хвилин. Цю суміш використовують 1 раз в тиждень в течение 8–12 тижнів.

2. Бупівакаїно-стероїдна суміш (автор — Nagendra Mishra): бупівакаїн 0,5% 40 мл, гиалуронат натрію 50 мг, дексаметазон 2 мг. Використання: суміш повинна залишатися в мочевого бульбика не менше 20 хвилин. Використовується кожні 15 днів, всього 6 інстиляцій. Потім — за необхідності.

3. Суміш з димексидом (автор — Philip Hanno): димексид 5 мл, кеналог 10 мг, гиалуронат натрію 50 мг. Використання: 1 раз в тиждень 6 тижнів. Далі — 1 раз в місяць (за необхідності).

Таким чином, доповнення антимікробної терапії хронічного (інтерстиціального) цистита інстиляціями мочевого бульбика гиалуронової кислотою (Інстилан) є важливою складовою сучасного лікування ІМП, забезпечуючи:

- природне відновлення бар'єрної функції мочевого бульбика;
- підвищення ефективності комплексної терапії захворювань мочевого шляху;
- звільнення пацієнтів від мучливих симптомів і психологічної залежності.

## Список літератури

1. Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon. — 2003. — 49(2). — P. 53-70.*
2. Stamm W.E. *Urinary tract infections in young men // Urinary tract infections / Ed. by T. Bergan. — Basel, Switzerland: Karger, 1997. — P. 46-7.*
3. Funfstuck R. et al. *Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol. — 2012. — 77(1). — P. 40-8.*
4. Parsons C.L., Lilly J.D., Stein P. *Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis) // J. Urol. — 1991. — 145. — 732-735.*
5. Hohlbrugger G. *Leaky urothelium and/or vesical ischemia enable urinary potassium to cause idiopathic urgency/frequency syndrome and urge incontinence // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunction. — 1996. — 7. — 242-255.*
6. Riedl C.R., Engelhardt P.F., Daha K.L., Morakis N., Pflüger H. *Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful*

bladder syndrome // *International Urogynecology Journal*. — 2007.

7. Kallestrup E.B., Jorgensen S.S., Nordling J., Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — 39(2). — 143-7.

8. Kim A., Lim B., Song M., Choo M.-S. Pretreatment Features to Influence Effectiveness of Intravesical Hyaluronic Acid Instillation in Refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome // *Int. Neurourol. J.* — 2014. — 18. — 163-167.

9. Rooney P., Srivastava A., Watson L., Quinlan L.R., Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // *Acta Biomater.* — 2015 Jun. — 19. — 66-75.

10. Cicione A., Cantiello F., Ucciero G., Salonia A., Madeo I., Bava I., Aliberti A., Damiano R. Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations // *Int. J. Urol.* — 2014 Aug. — 21(8). — 763-8.

11. Riedl C., Engelhardt P., Schwarz B. Treatment costs of bladder pain syndrome/interstitial cystitis in Austria: a pharmacoeconomic approach following current guidelines // *Clin. Drug Investig.* — 2013 Oct. — 33(10). — 737-42.

12. Kouloulas V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A., Kelekis N. Use of Hyaluronic Acid (Cystistat) for the Treatment of Late Radiation Induced Cystitis in Patients after Prostate Irradiation // *J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6. — 018-022.

13. Altarac S., Papes D. The treatment of chronic cystitis by hyaluronic acid and chondroitin sulphate // *Lijec. Vjesn.* — 2011 Sep-Oct. — 133 (9-10). — 354-5.

14. Damiano R., Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease // *Ther. Adv. Urol.* — 2011 Oct. — 3(5). — 223-32.

15. Schulz A., Vestweber A.M., Dressler D. Anti-inflammatory action of a hyaluronic acid-chondroitin sulfate preparation in an in vitro bladder model // *Aktuelle Urol.* — 2009 Mar. — 40(2). — 109-12.

16. Parsons M., Toozs-Hobson P. The investigation and management of interstitial cystitis // *J. Br. Menopause Soc.* — 2005 Dec. — 11(4). — 132-9.

17. Lv Y.S., Yao Y.S., Rong L., Lin M.E., Deng B.H., Xie Y., Huang H., Lin T.X., Xu K.W., Huang J. Intravesical hyaluronidase causes chronic cystitis in a rat model: a potential model of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Int. J. Urol.* — 2014 Jun. — 21(6). — 601-7.

18. Porru D., Campus G., Tudino D., Valdes E., Vespa A., Scarpa R.M., Usai E. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid // *Urol. Int.* — 1997. — 59. — 26-29.

19. Van de Merwe J.P., Nordling J. Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005, Baden // *Eur. Urol. Today.* — 2006. — 18. — 6, 7, 16, 17.

20. Karsenty G., AlTaweel W., Hajebrahimi S., Corcos J. Efficacy of interstitial cystitis treatments: a review // *EAU-EBU Update Series.* — 2006. — 4. — 47-61.

Получено 20.05.15 ■