



Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
клиника урологии  
им. Р.М. Фронштейна,  
НИИ уронефрологии  
и репродуктивного  
здоровья человека

# Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита

Д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН П.В. ГЛЫБОЧКО,  
д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Ю.Г. АЛЯЕВ,  
д.м.н. З.К. ГАДЖИЕВА, д.м.н. К.Л. ЛОКШИН, Я.Б. МИРКИН

*На сегодняшний день восстановление гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря – перспективный вид патогенетической терапии хронического рецидивирующего и интерстициального цистита. Восстановлению защитного слоя уротелия способствует использование гиалуроновой кислоты (препарат УРО-ГИАЛ). В результате приема препарата уменьшается число рецидивов заболевания, снижается интенсивность болевого синдрома, уменьшается частота мочеиспускания.*

Расстройства мочеиспускания у женщин, страдающих хроническими рецидивирующими заболеваниями нижних мочевых путей, – серьезная проблема, решение которой, несмотря на большое количество работ, посвященных этой теме, до сих пор не найдено [1, 2]. В США расстройства мочеиспускания становятся причиной ежегодного обращения к врачу около 3 млн женщин [3, 4]. В структуре заболеваний мочевыводящих путей превалирует воспаление мочевого пузыря [5–8]. Так, заболеваемость циститом составляет 15–20 тыс. на 1 млн человек в год [9]. Ежегодно диагноз «цистит» ставят 15–20 тыс. из 1 млн человек, а 10% больных страдают рецидивирующим циститом [10, 11], который подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 месяцев или 3 обострения в течение года [12]. От 40 до 50% женщин хотя бы раз в жизни имеют эпизод острого цистита

(в постменопаузе 8–10%) [13, 14]. Хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно существующей воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря [5], его распространенность у женщин составляет до 30% от всех урологических заболеваний [15]. В России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита, в то время как заболеваемость острым циститом в среднем составляет 0,5–0,7 эпизода на 1 женщину в год. Представления о восходящем пути инфицирования у женщин относятся к наиболее распространенным [5]. Хронический цистит охватывает в основном работоспособное население, часто становится причиной утраты трудоспособности и развития невротического состояния, лишает женщин полноценного ночного сна и привычного образа жизни [16]. Для данного заболевания характерны возрастные колебания: в детородном возрасте оно встречается

у 5% женщин, в период менопаузы – у 10–15%, в пожилом возрасте – у 15–20% [17]. В подавляющем большинстве случаев возбудителями острого цистита являются кишечная палочка, другие грамотрицательные энтеробактерии, а также коагулазонегативные стафилококки [18].

Восходящее инфицирование мочевого пузыря, ослабление локальных антибактериальных механизмов мочеполовой системы, анатомические варианты и anomalies строения уретры, нарушения уродинамики нижних мочевых путей, низкий уровень гигиены – основные факторы, вызывающие воспалительный процесс в нижних мочевых путях [19]. За последнее время в литературе появились сообщения об увеличении количества пациентов с сохраняющимися расстройствами мочеиспускания, несмотря на нормализацию анализов мочи и прекращение бактериурии [20]. Эффективное этиотропное лечение цистита не во всех случаях приводит к устранению симптомов нарушения мочеиспускания. Поэтому для уточнения характера мочеиспускания и выбора дальнейшей тактики лечения, у данных больных представляется целесообразным проведение уродинамических исследований нижних мочевыводящих путей [21–27]. Выявляемые нарушения касаются как резервуарной, так и эвакуаторной функций мочевого пузыря, без какой-либо тенденции к преоб-



ладанию определенного типа расстройств, что требует более детального изучения.

Причинами функциональных нарушений уродинамики нижних мочевыводящих путей могут быть различные процессы, при которых нарушается нервная регуляция их деятельности. Однако значительно чаще встречаются и имеют большее значение расстройства мочеиспускания вследствие хронической мочевой инфекции, вызывающие стойкие изменения нервно-мышечного аппарата детрузора, сфинктеров и тазового дна [28].

Отсутствие единого системного подхода к оценке симптомов нижних мочевых путей у пациентов, страдающих хроническим циститом, приводит к неправильной трактовке клинических проявлений заболевания и выработке ошибочных направлений лечебной тактики [29–33]. При назначении лечения больным хроническим циститом часто не учитывается роль вегетативной нервной системы в регуляции сократительной функции мочевого пузыря. Согласно классической концепции нейрофизиологии, моторная функция мочевого пузыря обеспечивается антагонистическим взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. На сегодняшний день известно немало способов коррекции нарушений функции нижних мочевых путей с применением холинергических и адренергических средств. Однако их системное действие делает их не всегда применимыми [34–42]. По данным некоторых авторов [43], возникновение стойкой дизурии у женщин с хроническим циститом обусловлено развивающимися микроциркуляторными, морфологическими и уродинамическими патологиями, приводящими к нарушению функции уротелия и повышению его проницаемости. В связи с этим для лечения хронического цистита показано комплексное использование препаратов, обладающих антибактериальным противовоспалительным действием, а также препаратов, обуславливаю-

щих нормализацию функции нижних мочевых путей [23].

Разрушение защитного слоя уротелия происходит по разным причинам: лучевая терапия, частые урогенитальные инфекции, недостаточность женских половых гормонов. Лечение хронического цистита (инфекционного и неинфекционного) неэффективно без восстановления внутреннего слоя мочевого пузыря. В основе воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке и подслизистом слое стенки мочевого пузыря лежит повреждение межуточной субстанции соединительной ткани вследствие разных причин как врожденного, так и приобретенного характера. Вне зависимости от этих причин исходом является нарушение физиологической регенерации эпителия мочевого пузыря с нарушением барьерной функции переходного эпителия. Эти изменения приводят к дисрегенераторным процессам в уротелии с последующим изменением физиологически обоснованного распределения субпопуляций мононуклеаров. Вышеуказанные изменения можно трактовать как интерстициальное воспаление с проявлением дефицита гликозаминогликанов.

Гликозаминогликаны, и в частности гиалуроновая кислота, являются биополимерами мукополисахаридного типа, важнейшим компонентом соединительной ткани, кожи и слизистых оболочек человека. Вследствие высокой гидрофильности легко образуют дисперсионный матрикс с водными молекулами, что имеет большое значение в поддержании защитных механизмов, а также эластичности кожи и слизистых оболочек. Гиалуроновая кислота усиливает миграцию фибробластов. В процессе тканевой регенерации повышается местная концентрация гиалуроновой кислоты, и это создает оптимальные условия для активирования миграции и пролиферации клеток, участвующих в регенерации тканей. Вследствие ангиогенического свойства улучшается местная микроциркуляция. При патологических про-

цессах снижается концентрация гиалуроновой кислоты в тканях из-за нарушения баланса, замедляется процесс выздоровления. При интерстициальном цистите снижается концентрация гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке мочевого пузыря, что приводит к снижению пролиферации и регенерации эпителия, на которые можно воздействовать местным применением гиалуроновой кислоты. В естественных условиях гиалуроновая кислота встречается в виде натриевой соли, является гомополимером М-ацетил-О-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, соединенных бета-1,3-связью. Молекулярная масса колеблется в пределах от 1000 до нескольких миллионов дальтон.

Гиалуроновая кислота – компонент гликозаминогликанового слоя, который находится в высоких концентрациях в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначен для ее защиты от раздражающих компонентов мочи. Главная задача гликозаминогликанового слоя – защита собственной пластинки (*lamina propria*) и нервных окончаний от токсического действия мочи и всего, что в ней находится. Кроме того, гиалуроновая кислота связывает свободные радикалы и выступает в качестве иммуномодулятора.

По данным М. Lipovac и соавт. [44], эффективность использования гиалуроновой кислоты в лечении хронического рецидивирующего цистита довольно высока. В своей работе авторы оценивали эффективность гиалуроновой кислоты у 20 женщин с хронической инфекцией нижних мочевых путей. Каждая из пациенток прошла курс внутрипузырных инстилляций (9) в течение 6 месяцев. 13 больных (65%) не отмечали рецидивов в течение периода лечения. У одной больной наблюдался рецидив во время терапии, а у 6 (30%) – по ее окончании. По результатам данного исследования число рецидивов в год на 1 пациентку снизилось с  $4,99 \pm 0,92$  до  $0,56 \pm 0,82$  ( $p < 0,001$ ).

В исследовании С. Constantinides и соавт. [45] 40 пациенткам (сред-



ний возраст – 35 лет) с хроническим рецидивирующим циститом проведен курс внутривезикулярных инстилляций гиалуроновой кислоты (Cystistat) с частотой 1 раз в неделю на протяжении 4 недель и еще 4 месяца с частотой 1 раз в месяц. В результате 5 месяцев лечения у 28 больных (70%) не отмечалось рецидивов заболевания. До лечения у больных выявлялось  $4,3 \pm 1,55$  рецидива в год, а после лечения –  $0,3 \pm 0,55$  ( $p < 0,001$ ). Все пациентки хорошо перенесли препарат, не отмечая выраженных побочных эффектов. 9 женщин (23%) отметили ощущение легкого дискомфорта в мочевого пузыря на протяжении не более 6 часов после процедуры.

Для восстановления защитного внутреннего слоя мочевого пузыря разработаны и выпускаются препараты на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Европейские ученые разработали теорию введения гиалуроната натрия или хондроитинсульфата в мочевой пузырь для восстановления поврежденного слоя. В Европе широко применяются препараты Cystistat (гиалуронат натрия) и Geparan-instill (хондроитинсульфат). В России этих лекарственных средств нет, стоимость одного флакона Cystistat составляет около 170 евро. На отечественном фармацевтическом рынке гиалуроновая кислота представлена в виде препарата Куриозин (ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка) фирмы «Геден Рихтер» (Венгрия). Действующее вещество оригинального препарата Куриозин представляет собой вязкий прозрачный стерильный водный раствор физиологической осмолярности при  $pH = 5-6$ . Ранее считалось, что каротин цинка, обладающий целым рядом свойств, способствующих заживлению ран, не образует соединения с гиалуроновой кислотой. В связи с тем, что разрешения Минздравсоцразвития России на внутривезикулярное введение этого препарата фирмой-производителем получено не было, П.Л. Хазаном в 2010 г. [46] было запланировано и проведено 2 группы экспериментальных исследований

на животных, результаты которых свидетельствуют, что:

- при разведении раствора гиалуроната цинка (Куриозин) физиологическим раствором 1 : 0,5 отмечается повышение функциональной активности эпителиоцитов и способности их к физиологической регенерации;
- повышение концентрации гиалуроната цинка в подлежащих тканях вызывает длительно существующую реакцию со стороны сосудов микроциркуляторного русла;
- отрицательного воздействия на слизистую оболочку мочевого пузыря при внутривезикулярном введении гиалуроната цинка не выявлено.

По данным П.Л. Хазана, положительное воздействие гиалуроната цинка отмечено в более интенсивной эпителизации. Интенсивность краевой эпителизации (количество эпителиоцитов в поле зрения в крае язвенного дефекта) при однократном применении препарата на 14,35% превосходила таковую у животных контрольной группы, а при 3-кратном введении этот показатель равнялся 21,51%. Действие препарата гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании острого бактериального цистита заключалось в следующем:

- значительно снижалась выраженность реакции экссудации (отека);
- стабилизировалась система гликозаминогликанов (реакция метакромазии);
- альтерация эпителия после применения гиалуроната цинка была выражена в меньшей степени.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке существует зарегистрированный препарат гиалуроновой кислоты УРО-ГИАЛ, разработанный компанией МКС Laboratories. Препарат произведен из высокоочищенной гиалуроновой кислоты компанией Lifecore (США) и LG Life Science (Южная Корея). УРО-ГИАЛ – стерильный, апирогенный, прозрачный, упруговязкий буферизованный физиологический раствор

гиалуроната натрия неживотного происхождения ( $pH 6,5-7,5$ ). 1 мл раствора содержит 0,8 мг гиалуроновой кислоты, 0,45 мг натрия дигидрофосфата моногидрата, 2 мг динатрия фосфата безводного,  $8,5 \text{ мг} \pm 0,05$  натрия хлорида и деионизированную воду (q.s.). Препарат вводится в мочевой пузырь 1 раз в неделю, далее при необходимости 1 раз в месяц. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций. Разумеется, при лечении рецидивирующих циститов до проведения инстилляций необходимо добиться эрадикации возбудителя. В настоящее время нами получен первый опыт использования препарата УРО-ГИАЛ у пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, который свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. Клинические данные говорят о том, что при применении УРО-ГИАЛа имеет место полное исчезновение рецидивирующих циститов или снижение их частоты, снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение частоты мочеиспускания. В то же время анализ мировой литературы по данной проблеме свидетельствует о том, что с позиций доказательной медицины необходимо проведение больших рандомизированных исследований по использованию препаратов гиалуроновой кислоты у больных с рецидивирующими циститами. Подобное исследование запланировано к проведению и в нашей клинике.

## Выводы

Применение гиалуроновой кислоты стало новым перспективным и патогенетически обоснованным направлением в лечении рецидивирующих циститов, так как в настоящее время это единственный метод, способствующий восстановлению защитного слоя уротелия у этой сложной категории больных. Можно надеяться, что по мере накопления данных рандомизированных клинических исследований препарат УРО-ГИАЛ займет ключевое место в противорецидивной терапии инфекций нижних мочевых путей. ☺