



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
научно-
исследовательский
институт
уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека

Возможности применения гиалуроновой кислоты в лечении больных хроническим циститом

З.К. Гаджиева

Адрес для переписки: Заида Камалудиновна Гаджиева, zaida-gadzhieva@rambler.ru

В статье обсуждается возможность использования препаратов гиалуроновой кислоты при хроническом цистите. Отмечается, что гиалуроновая кислота – компонент гликозаминогликанового слоя – содержится в высокой концентрации в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначена для защиты его стенки от раздражающих компонентов мочи. При патологических процессах и длительно существующей воспалительной реакции концентрация гиалуроновой кислоты в тканях мочевого пузыря снижается. Применение препаратов гиалуроновой кислоты позволяет восстановить защитный слой уротелия и предупредить рецидивы хронического цистита.

Ключевые слова: хронический цистит, уротелий, гликозаминогликановый слой, гиалуроновая кислота

По статистике США, нарушения мочеиспускания становятся причиной ежегодного обращения к врачу около 3 млн женщин [1]. Одной из основных причин дизурии является цистит, заболеваемость которым составляет 15–20 тыс. на 1 млн человек в год [2]. Воспаление мочевого пузыря превалирует в структуре заболеваний мочевыводящих путей [3–6]. Около 30–50% женщин переносят по крайней мере один эпизод цистита в течение жизни [7]. Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает два обострения заболевания в течение шести месяцев или три обострения в течение года [8]. Стойкая дизурия у жен-



щин остается одной из наиболее актуальных проблем в медицине (хронический цистит охватывает в основном работоспособное население и составляет до 30% [9] от всех урологических заболеваний у женщин). Хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно существующей воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря [3]. Хронический цистит может приводить к утрате трудоспособности и развитию неврозоподобного состояния, лишает полноценного ночного сна и изменяет привычный образ жизни [10].

В подавляющем большинстве случаев возбудителями острого цистита являются кишечная палочка и другие грамотрицательные бактерии, а также коагулазонегативные стафилококки [11]. В последнее время в литературе появились сообщения о росте числа пациенток с сохраняющимися расстройствами мочеиспускания даже после нормализации анализов мочи и прекращения бактериурии [12].

Эффективное этиотропное лечение цистита не во всех случаях приводит к устранению симптомов нарушения мочеиспускания. В этой связи для уточнения характера мочеиспускания и выбора дальнейшей тактики лечения у данных больных представляется целесообразным проведение уродинамических исследований нижних мочевых путей [13–18].

При назначении лечения больным хроническим циститом не следует забывать о роли 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 много способов коррекции нарушений функции нижних мочевых путей с применением холинергических и адренергических средств. Однако их системное действие ог-

раничивает их широкое использование [19–26].

По данным некоторых авторов [27], возникновение стойкой дизурии у женщин с хроническим циститом обусловлено развивающимися микроциркуляторными, морфологическими и уродинамическими нарушениями, следствием которых становится повышение проницаемости уротелия. Именно поэтому для лечения хронического цистита показано комплексное использование препаратов, обладающих антибактериальным противовоспалительным действием, а также препаратов, обуславливающих нормализацию функций нижних мочевых путей [15].

Разрушение защитного слоя уротелия происходит по разным причинам: лучевая терапия, частые урогенитальные инфекции, дефицит женских половых гормонов. Лечение хронического цистита (инфекционного и неинфекционного) неэффективно без восстановления внутреннего слоя мочевого пузыря. Воспалительный инфильтрат в слизистой оболочке и подслизистом слое стенки мочевого пузыря обусловлен повреждением межуточной субстанции соединительной ткани вследствие разных причин как врожденного, так и приобретенного характера. Вне зависимости от этих причин исходом будет нарушение физиологической регенерации эпителия мочевого пузыря с нарушением барьерной функции переходного эпителия, что впоследствии приведет к дисрегенераторным процессам в уротелии. Вышеуказанные изменения можно трактовать как интерстициальное воспаление с проявлением дефицита гликозаминогликанов.

Гликозаминогликаны являются биополимерами мукополисахаридного типа, важнейшими компонентами слизистых оболочек человека. Вследствие высокой гидрофильности легко образуется дисперсионный матрикс с водными молекулами, что имеет важное значение в поддержании защитных механизмов.

При патологических процессах, например при цистите, уменьшение концентрации гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке мочевого пузыря приводит к снижению пролиферации и регенерации эпителия, на которое можно воздействовать местным применением гиалуроновой кислоты.

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.

В процессе тканевой регенерации повышается местная концентрация гиалуроновой кислоты. Это создает оптимальные условия для активирования миграции и пролиферации клеток, участвующих в регенерации тканей. При патологических процессах концентрация гиалуроновой кислоты в тканях снижается, замедляется процесс выздоровления. При интерстициальном цистите снижение концентрации гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке мочевого пузыря приводит к снижению пролиферации и регенерации эпителия, на которое можно воздействовать местным применением гиалуроновой кислоты [28].

В исследовании С. Constantinides и соавт. (2004) 40 пациенткам с хроническим рецидивирующим циститом, средний возраст которых составил 35 лет, проведен курс внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кисло-



ты – по одному разу в неделю на протяжении четырех недель и еще по одной инъекции раз в месяц на протяжении четырех месяцев. После пяти месяцев лечения у 28 пациенток (70%) не отмечалось рецидивов заболевания. До лечения у больных наблюдалось $4,3 \pm 1,55$ рецидива в год, а после лечения – $0,3 \pm 0,55$ ($p < 0,001$). Все пациентки хорошо переносили препарат. Только девять женщин (23%) ощущали легкий дискомфорт в мочевом пузыре в течение шести часов после процедуры [29]. По данным М. Лировас и соавт. (2007), эффективность использования гиалуроновой кислоты в лечении хронического рецидивирующего цистита довольно высока [30]. В своей работе авторы оценивали эффективность гиалуроновой кислоты у 20 женщин с хронической инфекцией нижних мочевых путей. Каждая из пациенток прошла курс внутривезикулярных инстилляций – в течение шести месяцев девять раз. 13 больных (65%) не отмечали рецидивов в период лечения. У одной больной отмечался рецидив во время терапии, а у шести (30%) – по ее окончании. По результатам данного исследования, число рецидивов в год на одну пациентку снизилось с $4,99 \pm 0,92$ до $0,56 \pm 0,82$ ($p < 0,001$). Особо эффективной оказалась комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата.

В Европе широко применяются препараты на основе гиалуроновой кислоты и хондроитинсуль-

фата: Cystistat (гиалуроновая кислота) и Gepan-instill (хондроитинсульфат). В России этих препаратов нет, стоимость одного флакона Cystistat – около 170 евро. На отечественном фармацевтическом рынке гиалуроновая кислота представлена препаратом Куриозин (ассоциат гиалуроновой кислоты с цинком) и Уро-Гиал (гиалуронат натрия).

концентрации цинка гиалуроната в подлежащих тканях вызывает длительно существующую реакцию со стороны сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, цинка гиалуронат при экспериментальном моделировании острого бактериального цистита позволил значительно снизить выраженность реакции экссудации (отек) и стабилизи-

Гиалуроновая кислота – компонент гликозаминогликанового слоя, который находится в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря и предназначен для ее защиты от раздражающих компонентов мочи. Гиалуроновая кислота также связывает свободные радикалы и играет роль иммуномодулятора.

Исследования на животных, проведенные П.Л. Хазаном (2010) [31], показали, что при разведении раствора цинка гиалуроната физиологическим раствором (1:0,5) отмечается повышение функциональной активности эпителиоцитов и их способности к физиологической регенерации. 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 трехкратном введении этот показатель равнялся 21,51%. Повышение

рвать систему гликозаминогликанов (реакция метахромазии). Альтерация эпителия после применения цинка гиалуроната была выражена в меньшей степени. Отрицательного воздействия на слизистую оболочку мочевого пузыря при внутривезикулярном введении цинка гиалуроната выявлено не было.

Анализ мировой литературы свидетельствует, что с позиции доказательной медицины необходимо проведение больших рандомизированных исследований по использованию препаратов гиалуроновой кислоты у больных с рецидивирующими циститами. 🌐

Литература

1. Stamm W.E., McKevitt M., Roberts P.L. et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in women // Rev. Infect. Dis. 1991. Vol. 13. № 1. P. 77–84.
2. Хайрлиев Г.З. Изменения мочевого пузыря при дизурии у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
3. Даниленко В.Р. Хронический цистит // Урология и нефрология. 1995. № 4. С. 49–53.
4. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1978.
5. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М., 1982. С. 234–235.
6. Кузнецова Н.Н., Хоменко Н.П., Красильников Г.П. и др. Системный подход к диагностике и лечению хронических циститов // Актуальные вопросы урологии и андрологии: сборник научных трудов, посвященных 100-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. СПб, 2001. С. 188–190.
7. Лоран О.Б., Годунов Б.Н., Корсунская И.Л. Эндовезикальный ионофорез в лечении хронического цистита у женщин // Клиническая фармакология и терапия. 1996. Т. 5. № 2. С. 17–20.
8. Guidelines on urological infections / ed. by M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto et al. European As-



- sociation of Urology, 2010 // www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf.
9. Ильинская Е.В. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности лейкоплакии мочевого пузыря у женщин: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007.
 10. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 11. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11. № 3. P. 551–581.
 12. Комяков Б.К., Новиков А.И., Горелов А.И. и др. Ортопическая пластика мочевого пузыря сегментом желудка // Урология. 2004. № 3. С. 32–35.
 13. Gosling J.A., Gilpin S.A., Dixon J.S. et al. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in out-flow obstruction // J. Urol. 1986. Vol. 136. № 2. P. 501–504.
 14. Thüroff J.W., Bunke B., Ebner A. et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo // J. Urol. 1991. Vol. 145. № 4. P. 813–816.
 15. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. С. 114–128.
 16. Зубань О.Н. Причины, диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у больных нефролутеркулезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
 17. Tawada T., Sakakura T., Watanabe H. et al. Clinical evaluation of pressure-flow test to male patients with micturition disturbance // Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1993. Vol. 84. № 5. P. 879–883.
 18. Göçüç S., Türkölmez K., Tulunay O. et al. Eosinophilic cystitis in a case presenting with an initial diagnosis of invasive bladder tumor // Urol. Int. 2000. Vol. 64. № 3. P. 162–164.
 19. Державин В.М., Вишневецкий Е.Л., Гусев Б.С. Экспериментальное изучение незаторможенного нейрогенного мочевого пузыря // Урология и нефрология. 1977. № 4. С. 32–36.
 20. Andersson K.E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition // Drugs. 1988. Vol. 35. № 4. P. 477–494.
 21. Anderson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues // Pharmacol. Rev. 1993. Vol. 45. № 3. P. 253–308.
 22. Biggers R.D. Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis // Urology. 1986. Vol. 28. № 1. P. 10–11.
 23. Cetinel B., Turan T., Talat Z. et al. Update evaluation of benign prostatic hyperplasia: when should we offer prostatectomy? // Br. J. Urol. 1994. Vol. 74. № 5. P. 566–571.
 24. Hinman F. Jr. Selection of intestinal segments for bladder substitution: physical and physiological characteristics // J. Urol. 1988. Vol. 139. № 3. P. 519–523.
 25. Kinder R.B., Mundy A.R. Pathophysiology of idiopathic detrusor instability and detrusor hyper-reflexia. An in vitro study of human detrusor muscle // Br. J. Urol. 1987. Vol. 60. № 6. P. 509–515.
 26. Pang X., Marchand J., Sant G.R. et al. Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis // Br. J. Urol. 1995. Vol. 75. № 6. P. 744–750.
 27. Perez-Marrero R., Emerson L., Juma S. Urodynamic studies in interstitial cystitis // Urology. 1987. Vol. 29. № 4. Suppl. P. 27–30.
 28. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. Emerging drugs for bacterial urinary tract infections // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2005. Vol. 10. № 2. P. 275–298.
 29. Constantinides C., Manousakas T., Nikolopoulos P. et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study // BJU Int. 2004. Vol. 93. № 9. P. 1262–1266.
 30. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F. et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2007. Vol. 96. № 3. P. 192–195.
 31. Хазан П.Л. Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

Opportunities of applying hyaluronic acid in treatment of patients with chronic cystitis

Z.K. Gadzhieva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Urology and Human Reproductive Health

Contact person: Zaida Kamaludinovna Gadzhieva, zaida-gadzhieva@rambler.ru

An opportunity of applying drugs containing hyaluronic acid under chronic cystitis is discussed. It is noted that hyaluronic acid – a component of glycosaminoglycan layer – is contained at high concentration within subepithelial layer of the urinary bladder wall which is supposed to work for its protection from irritating components of the urine. Concentration of hyaluronic acid within tissues of the urinary bladder is known to decrease upon pathological processes and long-lasting inflammatory reaction. Administration of drugs containing hyaluronic acid lets to restore protective layer of urothelium as well as to prevent relapses of chronic cystitis.

Key words: chronic cystitis, urothelium, glycosaminoglycan layer, hyaluronic acid