

Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами

Т.С. Перепанова, П.Л. Хазан, А.В. Казаченко, Ю.А. Малова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул. д. 51, стр. 4.

Ответственный за контакт с редакцией: Перепанова Тамара Сергеевна, perepanova2003@mail.ru

Введение: Статья представляет обзор современной литературы по проблеме хронических заболеваний мочевого пузыря, среди которых синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, химический или радиационный цистит, патогенез которых связан одинаковыми патофизиологическими изменениями.

Материалы и методы: Первый шаг в развитии этих заболеваний связан с потерей гликозаминогликанов (ГАГ) слизистой оболочки мочевого пузыря. Гликозаминогликановый слой состоит из отрицательно заряженных полисахаридов. ГАГ-слой связывает воду, превращая ее в гель, при помощи процесса, известного как электростатический захват. В результате формируется буфер между токсичными компонентами мочи и клетками уротелия. Тонкая линия ГАГ действует как неспецифический антиадгезивный фактор и неспецифический механизм защиты против инфекции и имеющихся в моче веществ (например, мочевины и калия).

Представлен анализ современных исследований, которые подтвердили уменьшение уровня рецидивов инфекций мочевыводящих путей (ИМП) за счет восполнения ГАГ линии.

Результаты: Показано значительное уменьшение в уровне ИМП у пациента, как в количестве обострений в год, так и увеличении среднего времени до рецидива после внутрипузырных инстилляций препаратов глюкуроновой кислоты у женщин с рецидивирующей ИМП.

Выводы: Гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат при внутрипузырных инстилляциях были эффективны в снижении частоты мочеиспускания и боли у пациентов с интерстициальным циститом.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, гликозаминогликановый слой, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Казаченко А.В., Малова Ю.А. Внутрипузырное восполнение гликозаминогликанов при ведении пациентов с циститами. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):110-117

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-110-117

Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis

T.S. Perepanova, P.L. Khazan, A.V. Kazachenko, Yu.A. Malova

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; Build 4, 3-rd Park. St, 51, Moscow 105424, Russia

Contacts: Perepanova Tamara Sergeevna, perepanova2003@mail.ru

Objective: The article presents a review of modern literature on the problem of chronic diseases of the bladder, including painful bladder syndrome/interstitial cystitis, recurrent lower urinary tract infection, chemical or radiation cystitis, the pathogenesis of which is associated with the same pathophysiological changes.

Material: The first step in the development of these diseases is associated with the loss of glycosaminoglycans (GAGs) in the mucous membrane of the bladder. The glycosaminoglycan layer consists of negatively charged polysaccharides. The GAG layer binds water, turning it into a gel, using a process known as electrostatic capture. As a result, a buffer is formed between the toxic components of urine and urothelial cells. The GAG thin line acts as a non-specific release factor and non-specific defense mechanism against infection and substances in the urine (for example, urea and potassium).

The analysis of modern studies that confirm a decrease in the rate of relapse of urinary tract infections (UTI) due to the replenishment of the GAG line is presented.

Results: A significant decrease in the level of UTI in the patient was shown, both in the number of exacerbations per year and in the increase in the average time to relapse after intravesical instillations of glucuronic acid preparations in women with recurrent UTI.

Conclusion: Hyaluronic acid and chondroitin sulfate with intravesical instillations were effective in reducing the frequency of urination and pain in patients with interstitial cystitis.

Key words: recurrent cystitis, glycosaminoglycan layer, hyaluronic acid.

For citation: Perepanova T.S., Khazan P.L., Kazachenko A.V., Malova Yu.A. Intravesical replacement of glycosaminoglycans in patient management with cystitis. Experimentalnaia and Clinicheskaia Urologia 2019;(3):110-117

Эпителий мочевого пузыря представляет собой не просто защиту от инфекции, но также является специализированной тканью, регулирующей комплексные функции мочевого пузыря и играющий активную роль в патогенезе многих болезней мочевого пузыря [1]. Уротелий имеет две основные функции [2]:

- «афферентную функцию», которая информирует центральную нервную систему о местных стимулах и, следовательно, участвует в контроле рефлекса мочеиспускания, боли и модулирования кардиоваскулярного рефлекса;

- «эфферентная» или паракринная функция, которая связана с высвобождением медиаторов, таких как субстанция P и тахикинины, провоцируя сокращение гладких мышц и локальное воспаление.

Наиболее поверхностный слой уротелия состоит из т.н. зонтичных клеток, которые являются высоко специализированными. Поверхность зонтичных клеток, обращенная в просвет мочевого пузыря покрыта уроплакинами, лектинами и гликозаминогликановой (ГАГ) линией. Сочетание этих компонентов известно как гликокаликс. Вместе с зонтичными клетками гликокаликс формирует протективный барьер. Гликозаминогликановый слой состоит из отрицательно заряженных полисахаридов. ГАГ-слой связывает воду, превращая ее в гель, при помощи процесса, известного как электростатический захват. В результате формируется буфер между токсичными компонентами мочи и клетками уротелия. Таким образом, ГАГ-слой является передним краем «обороны» уротелия [3,4]. Тонкая линия ГАГ действует как неспецифический антиадгезивный фактор и неспецифический механизм защиты против инфекции и имеющихся в моче веществ (например, мочевины и калия). ГАГ являются длинными, линейными и крайне отрицательно заряженными гетерогенными полисахаридами, состоящими из различного числа повторяющихся дисахаридных единиц [1]. Имеется два главных типа ГАГ: несulfатированных ГАГ – это гиалуроновая кислота (ГК) и sulfатированных ГАГ: гепарин sulfат и гепарин, хондроитин sulfат, дерматан sulfат и кератан sulfат. За исключением гиалуроновой кислоты ГАГ обычно ковалентно прикрепляются к ядру протеина, формируя общую структуру, которая называется протеогликан [5]. Имеются строгие доказательства того, что различные хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря, такие как рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, химический или радиационный цистит, синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит (СПМП/ИЦ) могут быть связанными одинаковыми патофизиологическими изменениями. Первый шаг в развитии этих заболеваний связан с потерей гликозаминогликанов слизистой оболочки мочевого пузыря [6]. Каскад событий, начинающихся от повреждения ГАГ линии, который не может быть излечен, может вести к хроническому повреждению эпителия мочевого пузыря и ней-

рогенному воспалению [7]. К повреждению защитного слоя слизистой оболочки мочевого пузыря и ГАГ-барьера в частности, могут приводить самые различные факторы. Среди них выделяют [8]:

- аутоиммунные заболевания;
- нейрогенное воспаление;
- дисфункцию мышц тазового дна;
- хронические бактериальные инфекции;
- химические факторы;
- некоторые лекарственных препараты (например, внутривезикулярное введение вакцины БЦЖ);
- ионизирующее излучение;
- радиация;
- травмы.

Основными причинами повреждения ГАГ-слоя при хроническом бактериальном цистите являются: разрушение гиалуронидазой, токсинами, продуцируемыми уропатогенными штаммами микроорганизмов (*E.Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *E.faecalis* и др.); генетическая предрасположенность и снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Потеря водонепроницаемой функции уротелия позволяет как нормальным, так и аномальным (т.е. метаболитам цитотоксических препаратов или токсическим субстанциям, экскретирующимся с мочой) компонентам придти в прямой контакт с субэпителиальной линией, вызывая воспаление и замедленное заживление поврежденной уротелиальной и ГАГ-линии. Активация пептидсодержащих волокон в субуротелии, которые являются ответственными за нейрональную гиперчувствительность, ведут к аллодинии с увеличением частоты мочеиспускания, ноктурии, неотложности позывов и боли во время мочеиспускания. В соответствии с этой теорией раннее восстановление ГАГ линии либо препаратами гиалуроновой кислоты, либо хондроитин sulfата поможет избежать хронической эволюции воспаления в мочевом пузыре. Восстановление ГАГ линии становится необходимым видом лечения при хроническом цистите и болезненном мочевом пузыре/интерстициальном цистите.

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (РИМП)

РИМП определяется, если отмечено 2 случая ИМП в течение 6 мес. или 3 случая цистита в течение года [9]. Частота рецидивирующего цистита оценивается как 20% от всех случаев ИМП [10].

Патогенез хронической, рецидивирующей инфекции мочевых путей, вызванной уропатогенной кишечной палочкой (*UPEC*) – основного возбудителя ИМП, включает [11]:

- колонизацию *UPEC* периуретральной и вагинальной областей с колонизацией уретры;
- восхождение в просвет мочевого пузыря и рост в виде планктонных клеток в моче; ■

- адгезию к поверхности и взаимодействие с защитной системой эпителия мочевого пузыря;
- формирование биопленок;
- инвазию и репликацию путем формирования внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) в слизистой мочевого пузыря, где создаются покоящиеся внутриклеточные резервуары (ПВР) – живут в подлежащих слоях уротелия;

- колонизацию почки и повреждение ткани хозяина с увеличением риска бактериемии/сепсиса ($\leq 1\%$).

В настоящее время применяются различные методы ведения пациентов с РИМП: это и поведенческие меры (уменьшение сексуальной активности; уменьшение применения спермицидов; мочеиспускание и подмывание после коитуса; подмывание «спереди-назад»; обильное питье) и длительная низкодозовая антимикробная терапия (но она способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции и нежелательным побочным действиям антимикробных препаратов); посткоитальная антимикробная профилактика и интермиттирующие курсы самолечения. В настоящее время, в связи с быстрым ростом антибиотикорезистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции предпочтение отдается немикробным методам профилактики рецидивов инфекции [12]:

- местное применение эстрогенов;
- фитопрепараты: золототысячник, любисток, розмарин;
- препараты клюквы (проантоцианидины);
- пробиотики (*L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. crispatus*);
- иммунопрофилактика (иммунопрепараты: лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов кишечной палочки);
- внутрипузырные инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата.

Повреждение ГАГ линии уротелия может способствовать бактериальной адгезии и развитию инфекционно-воспалительного процесса [13]. Введение в мочевой пузырь препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата оказывает значительное положительное влияние на частоту эпизодов инфекции нижних мочевых путей у женщин с рецидивирующей инфекцией. Инстиляция гиалуроновой кислоты является приемлемой и перспективной терапевтической альтернативой у пациентов с РИМП.

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Хондроитин сульфат (ХС), является веществом, которое естественно возникает в слое ГАГ мочевого пузыря. Лечение хондроитин сульфатом, как полагают, пополняет дефицит хондроитина сульфата в ГАГ и помогает предотвратить проникновение раздражителей из мочи в стенку мочевого пузыря. Исследования пока-

зали, что хондроитин сульфат эффективен и хорошо переносится. Его применяют не только при интерстициальном цистите, но также при радиационном цистите, химически индуцированном цистите, гиперактивном мочевом пузыре и хроническом бактериальном цистите [14]. Эффективность внутрипузырных инстилляций хондроитин сульфата доказана при введении один раз в неделю на протяжении 4-х недель и далее один раз в месяц на протяжении 12 месяцев. Положительные результаты получены у 73,1% пациентов, максимальный эффект отличен после 4-6 месяцев инстилляций. Поддерживающие инстилляций 2% раствором были более эффективны, чем 0,2% [15]. Н. Madersbacher и соавт., проведя обзор 27 клинических исследований по восполнению GAG линии при внутрипузырных введениях хондроитин сульфата пациентам с разной этиологией цистита, отметил, что 2 плацебо контролируемых исследования с гиалуроновой кислотой показавшие неудачу в лечении не были опубликованы [16]. В одном опубликованном рандомизированном клиническом исследовании было показано, что хондроитин сульфат 0,2% имел очевидную пользу для пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Тогда как в другом исследовании с 2,0% хондроитин сульфатом не получено статистически значимых доказательств. Таким образом, более предпочтителен 0,2% раствор хондроитин сульфата для внутрипузырных инстилляций.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА (ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ)

Гиалуроновая кислота (ГК) это высокополимерный неразветвленный (линейный) гликозамингликан, состоящий из N-ацетил- β -D-глюкозамина и β -D-глюкуроновой кислоты, соединенных между собой 1 \rightarrow 3 и 1 \rightarrow 4 O-гликозидными связями соответственно [17,18].

Гиалуроновая кислота член семейства гликозамингликанов, в которое также входит хондроитин сульфат, дерматин сульфат и гепарин сульфат, но в отличие от других гликозамингликанов гиалуроновая кислота не содержит сульфатной группы и не связана ковалентно с белками. В лечебных целях, как правило используют не саму гиалуроновую кислоту, а получаемую после ее щелочной экстракции соль, чаще всего гиалуронат натрия.

Биологические функции ГК зависят от ее молекулярного веса. Молекулярная масса гиалуроновой кислоты зависит от количества повторов дисахаридного фрагмента и может составлять от 2 кДа до 10000 кДа. Как правило, разделяют низкомолекулярную (<500 кДа) и высокомолекулярную (>500 кДа) ГК. Классификация эта весьма условна и основана на том факте, что в организме человека молекулярная масса ГК в основном более 1000 кДа. [19]. Высокомолекулярная ГК (>500 кДа) заполняет пространство, обладает антиангиоген-

ными и иммуносупрессивными свойствами. ГК средней молекулярной массы (20–500 кДа) участвует в регуляции овуляции, эмбриогенеза и способствует заживлению ран. Низкомолекулярная ГК (6-20 кДа), напротив, оказывает ангиогенное и провоспалительное действие. ГК с очень малым весом (0,4-4 кДа) обладает антиапоптотическими свойствами и стимулирует синтез белков теплового шока.

Исходно ГК выделяли из органов и тканей животных, однако в последнее время все большее распространение получают генно-инженерные методы [20]. Наиболее широко используемым методом является получение ГК в результате культивации патогенного микроорганизма *Streptococcus zooepider*. ГК, также называемая гиалуронатом натрия, одно из естественно встречающихся веществ в слое гликозаминогликана или ГАГ, стенки мочевого пузыря и всей соединительной ткани [21]. ГК пополняет основу ГАГ, связывая молекулы ГАГ слоя, образуя непроницаемый барьер. Также улучшает синтез ГАГ и снижает уровень воспалительных цитокинов. Гиалуронат натрия является природным протеогликаном, восстанавливающим дефекты ГАГ-слоя мочевого пузыря. О положительных результатах инстилляций

гиалуроната натрия на 4-й неделе терапии сообщали 56% пациентов и 71% – на 7-й неделе [22]. Имеется несколько последних исследований, доказывающих эффективность внутрипузырной инстилляций препаратов ГК и ХС при профилактике рецидивов цистита (табл. 1).

С. Constantinides и соавт. подтвердили уменьшение уровня рецидивов ИМП за счет восполнения ГАГ-линии. Они показали значительное уменьшение в уровне ИМП у пациентов, как в количестве обострений в год (с 4,3 до 0,3; $p<0,001$), так и увеличении среднего времени до рецидива (с 96 до 498 дней; $p<0,001$) после внутрипузырных инстилляций ГК у 40 женщин с РИМП [23]. М. Lipovac и соавт. оценили эффективность 9 внутрипузырных инстилляций ГК в течение 6 месяцев у 20 женщин с РИМП. Их состояние оценивали проспективно, но сравнивали с ретроспективным обзором амбулаторных карт пациентов. Количество обострений инфекции в год на 1 пациента значительно уменьшилось (с $4,99 \pm 0,92$ до $0,56 \pm 0,82$; $p<0,001$) и значительно увеличился безрецидивный период (с $76,7 \pm 24,6$ до $178,3 \pm 25,5$ дней; $p>0,001$). Около 65% пациентов до конца исследования не испытывали обострений (47,6 недель). В противовес традиционной антибактериальной терапии, [24]

Таблица 1. Сравнительный анализ исследований, доказывающих эффективность внутрипузырной инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата при профилактике рецидивов цистита

Table 1. Comparative analysis of studies proving the effectiveness of intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate preparations in the prevention of relapse of cystitis

Исследование Study	Дизайн Design	Число пациентов Number of patients	Средний возраст Average age	Доза ГК мг Mg dose	Режим введения Administration mode	Период наблюдения Observation period	Параметры наблюдения Observation Parameters	Результаты (дни) Results (days)
S. Constantinides и соавт. [23]	Проспективное когортное исследование Prospective cohort study	40	35	40	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц -4 месяца + 1 time per month – 4months	12,4 месяца 12.4 months	Длительность рецидива ИМП. Длительность безрецидивного периода Duration of UTI relapse. Duration of relapse-free period	Пролонгированная (498 vs 961); 100% Prolonged (498 vs 961); one hundred%
M. Lipovac и соавт. [24]	Проспективное когортное исследование Prospective cohort study	20	27	40	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц – 5 месяцев + 1 time per month - 5 months	47 месяцев 47 months	Количество обострений у пациента; число обострений в год; длительность рецидива ИМП The number of exacerbations of cystitis in the patient; the number of exacerbations per year; duration of UTI relapse	Уменьшение (4.99 vs 0.56); Улучшение (4.99 vs 0.56); Пролонгированное Уменьшение (-86% vs -9.6%); Reduction (4.99 vs 0.56); Improvement (4.99 vs 0.56); Prolonged Reduction (-86% vs -9.6%);
R. Damiano и соавт. [1]	Рандомизированное контролируемое исследование Randomized controlled study	57	34	50 мл ГК 1,6%, ХТС 2% 50 ml HA 1.6% HTS 2%	4 раза в неделю 4 times a week + 1 раз в месяц – 5 месяцев + 1 time per month - 5 months	12 месяцев 12 months	Длительность рецидива ИМП, число рецидивов, качество жизни по опроснику, частота тазовой боли и позывов к мочеиспусканию по опроснику The duration of UTI relapse, the number of relapses, the quality of life according to the questionnaire, the frequency of pelvic pain and urination according to the questionnaire	Уменьшение (-86% vs -9.6%); пролонгированное (185 vs 52); Улучшение (78 vs -53); Уменьшение (14 vs 10); Decrease (-86% vs -9.6%); prolonged (185 vs 52); Improvement (78 vs -53); Decrease (14 vs 10);

целью которой является эрадикация патогенов, лечение ГК, ХС ставит целью уменьшение бактериальной адгезии к слизистой мочевого пузыря, предполагая, что поврежденная ГАГ линия облегчает бактериальную адгезию и рецидив ИМП, а восстановление ГАГ-линии способно предотвратить адгезию [24].

В диссертации П.Л. Хазана показано, что у пациентов с тремя нозологическими формами хронического цистита (рецидивирующий бактериальный цистит, ИЦ и хронический цистит у пациенток в постменопаузе) имеется несостоятельность ГАГ слоя мочевого пузыря, что приводит к нарушению антиадгезивных и барьерных свойств уротелия. В эксперименте доказана безопасность и высокая эффективность гиалуроната цинка как агента способного восполнить дефицит ГАГ в стенке мочевого пузыря при бактериальном и интерстициальном цистите. Доказана высокая (83,3%) клинико-морфологическая эффективность и безопасность внутрипузырного применения гиалуроната цинка при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом, пациенток с рецидивирующим циститом в постменопаузе и у больных с интерстициальным циститом [25].

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ

Одна из теорий возникновения хронического интерстициального цистита – это разрушение защитного мукополисахаридного слоя мочевого пузыря. В эпителии мочевого пузыря при ИЦ обнаруживается много макрофагов, а в моче – веществ, которые выделяют тучные клетки и которые вызывают воспаление и боль (IL 6, NGF, гистамин). Также известно, что макрофаги могут выделять гиалуронидазу и глюкуронидазу – ферменты, которые разрушают ГК. Этот процесс называется дегрануляцией тучных клеток [26].

Разрушение защитного слоя влияет на проницаемость клеток эпителия и делает их уязвимыми к воздействию веществ и токсинов, которые присутствуют в моче. В результате возникает воспаление субэпителиального слоя, которое препятствует восстановлению молекул ГАГ и защитных свойств. Кроме того, происходит постоянное воздействие на нервные волокна, которые отвечают за регуляцию рефлексов мочеиспускания, обеспечивают болевую чувствительность, а также иннервируют гладкие мышцы мочевого пузыря и стимулируют выброс гистамина тучными клетками. Гиперчувствительность нервных окончаний способствует развитию нейрогенного воспаления и дополнительно воздействует на центральную нервную систему, приводит в действие механизмы, которые способствуют закреплению и усилению описанных эффектов. Все эти изменения приводят к развитию специфических симптомов, например, никтурии, постоянной боли, увеличению частоты мочеиспускания и др. По мнению ряда авторов, эффективно устранить данные проявления можно лишь в том случае, если обеспечить

раннее восстановление защитного слоя при помощи эндогенных препаратов, вводимых внутрь мочевого пузыря [27,28]. Преимуществом внутрипузырного введения препаратов является создание более высокой концентрации действующего вещества в очаге поражения, чем в случае перорального приема, при минимуме побочных эффектов. Недостатками являются необходимость катетеризации, которая при интерстициальном цистите может быть болезненной и есть риск развития инфекционных осложнений. Препараты, используемые для внутрипузырной инстилляций, могут применяться как отдельно, так и в сочетании с другими активными веществами. При инстилляциях используют стероиды, антибиотики, диметилсульфоксид (ДМСО), гепарин, болеутоляющие средства, гиалуроновую кислоту или ХС [29]. В Руководстве Европейской урологической ассоциации (EAU) 2019 года отмечается, что ГК и ХС восстанавливают дефекты ГАГ-линии у больных с болезненным мочевым пузырем, но исследования, доказывающие это, были неконтролируемые и с малым количеством пациентов [30]. Имеются разногласия в составе компонентов препаратов, дозах, концентрациях. Недавний мета-анализ подтвердил полезность восстановления ГАГ-линии, однако большинство найденных работ были нерандомизированными и с недостаточным количеством пациентов [31]. У пациентов с рецидивирующим циститом, ИЦ, гиперактивным мочевым пузырем, лучевым циститом проведено 27 исследований, однако никаких заключений EAU не делает, отмечая необходимость широкомасштабных исследований [1,16]. E.V. Kallestrup и соавт. опубликовали результаты 3-х летнего наблюдения за пациентами с ИЦ, которые получали инстилляцию гиалуроната натрия в течение 3-х месяцев. Положительный долговременный эффект демонстрировали 2/3 пациентов. ГК была эффективна в снижении частоты мочеиспускания и боли [32]. Еще одно исследование показало аналогичные результаты инстилляций ГК. Участники получали еженедельные инстилляций 40 мг гиалуроната натрия (50 мл 0,08% раствора) в течение 10 недель. 50% респондентов сообщили о полной ремиссии без дополнительной терапии, а 41,7% – об улучшении после повторного курса лечения [30]. Своевременные инстилляций ГК могут привести к уменьшению или полной ремиссии симптомов у части пациентов с СБМП/ИЦ, в то время как некоторым респондентам необходима непрерывная внутрипузырная терапия [33]. Различные авторы пришли к выводу, что еженедельные инстилляций мочевого пузыря защищали мочевой пузырь, уменьшали радиационную токсичность и риск заражения, а также сокращает задержки в плановой лучевой терапии и химиотерапии [34,35]. Внутрипузырные инстилляций с ГК являются эффективным вариантом лечения пациентов с геморрагическим циститом, вызванных лучевой терапией. В результате использования этих препаратов кровотечение из стенки мочевого пузыря значительно уменьшилось, интенсивность тазовой боли и частота

срочного мочеиспускания уменьшились, при отсутствии побочных реакций. Положительный эффект терапии сохранялся в течение, как минимум, 12 месяцев [36]. В рандомизированном исследовании 2014 года применение натрия гиалуроната 120 мг/50 мл оказывается столь же эффективным, как и комбинированное лечение для снижения симптомов у пациентов с СБМП/ИЦ [37]. Другие исследования также показали положительные результаты при применении препарата с ГК 120 мг на 50 мл [38]. Одновременное применение ГК и ХС показало многообещающие результаты [38]. Внутрипузырная инстилляционная терапия ГК и ХС более эффективна, чем долгосрочная антибиотикопрофилактика для предотвращения рецидивирующего бактериального цистита [39,40]. Защита уротелия или быстрое восстановление ГАГ-слоя является показанием для клинического использования внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия с ХС. Использование эндогенных гликозаминогликанов для лечения пациентов с постлучевым циститом также оказалось оправданным. Результаты исследований говорят о том, что данный метод способствует снижению частоты мочеиспускания, устранению никтурии и улучшению качества жизни. Всего к настоящему времени проведено несколько десятков исследований, в которых принимало участие более 1000 пациентов с различными хроническими заболеваниями мочевыводящих путей. Подавляющее большинство авторов подтвердили эффективность и безопасность терапии препаратами ГК и ХС [41]. Существенным недостатком всех существующих внутрипузырных инстилляций является недостаточная продолжительность действия – после первого, максимум второго мочеиспускания препарат выводится из мочевого пузыря. В связи с этим, ведется поиск способов пролонгации действия внутрипузырных инстилляций ГК и ХС. Последние несколько лет велись работы над технологией продления действия ГК при помощи термопластичного полимера (поллоксамера). Поллоксамер Kolliphor P 480 имеет жидкую консистенцию при температуре до 8°C, при нагреве становится более вязким. В мочевом пузыре температура около 38°C и при такой температуре поллоксамер демонстрирует максимальную вязкость и адгезию к уротелию. Комбинация гиалуроната натрия и Kolliphor P480 для внутрипузырного применения получила торговое наименование «Уролайф». Разумеется, пролонгированное действие препарата *in vitro* вовсе не означает более высокую эффективность *in vivo* [42]. В.В. Протошак провел сравнительную оценку проникающей способности

лекарственных средств в ткани изолированной стенки мочевого пузыря свиньи и человека при использовании пассивной диффузии и эффектов постоянного тока – электрофореза, электроосмоса и электропорации. Определены эффекты совместного использования в одном растворе веществ-пенетрантов и лекарственных препаратов. Им сконструированы, испытаны и предложены к применению в клинике не имеющие аналогов оригинальные внутренние (уретральный катетер) и наружные электроды для электрофоретического введения лекарственных препаратов непосредственно в слизистую мочевого пузыря со стороны его полости. Анатомически обусловленное использование разработанных изделий позволило сократить путь движения молекул лекарств, миновав кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышцы и фасции при введении с прокладок наружных электродов и создать большую, клинически эффективную концентрацию препарата в пораженных патологическим процессом тканях органа, по сравнению с пассивной диффузией при внутрипузырной инстиляции. Разработана методика проведения процедуры внутрипузырного лекарственного электрофореза в лечении хронических воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день получены убедительные научные данные, свидетельствующие о том, что повреждение уротелиального барьера лежит в основе развития некоторых хронических заболеваний мочевого пузыря, среди которых СБМП/ИЦ, инфекционные поражения, а также химический и радиационный цистит. Данные нарушения в прошлом рассматривались как обособленные нозологические формы. Однако в настоящее время они могут расцениваться как следствие нарушения защитного слоя слизистой мочевого пузыря, образованного гликозаминогликанами. Применение нового подхода к изучению заболеваний, вызванных нарушением ГАГ-барьера, позволит разработать более эффективные методы лечения хронических заболеваний мочевого пузыря. В настоящее время продолжается активный научный поиск оптимальных субстанций для внутрипузырной терапии разных форм хронического цистита, а также перспективных способов их доставки, обеспечивающих стойкий и длительный терапевтический эффект. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Damiano R, Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Ther Adv Urol* 2011;3(5):223–232. doi: 10.1177/1756287211418723.
2. Arms L, Vizzard MA. Neuropeptides in lower urinary tract function. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(202):395–423. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6_19.
3. Раствор «Уролайф». URL: <http://urolife.info/flacon/> [«Urolife» solution. URL: <http://urolife.info/flacon/>. (In Russian)].
4. Сравнительная эффективность восстановления гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря внутрипузырной терапией гиалуронатом натрия («уролайф») и комбинацией внутрипузырной терапии гиалуронатом натрия с пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: http://urolife.info/for_doctors/sravnitel'naya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogopuzryra-vnutripuzryu. [Comparative efficacy of the recovery of the glycosaminoglycan layer of the bladder intravesical therapy with sodium hyaluronate ("urolife") and the combination of intravesical therapy with

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- sodium hyaluronate with oral chondroitin sulfate]. URL: http://urolife.info/for_doctors/sravnitelnaya-effektivnost-vosstanovleniya-glikozaminoglikanovogo-sloya-mochevogo-puzyrya-vnutripuzyrya. (In Russian)].
- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171(6):493-496.
 - Arodaca G. The Uroepithelium: Not just a passive barrier. *Traffic* 2004;5:117-128. doi: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x.
 - Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* 2008;101(Suppl. 3):2-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x.
 - Эффективность комбинированной терапии хронического цистита внутривезикулярными инстилляциями гиалуроната натрия и пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. [The effectiveness of combination therapy of chronic cystitis by intravesical instillation of sodium hyaluronate and oral chondroitin sulfate. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. (In Russian)].
 - Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women // in the book: "Urogenital Infections [Ed. Naber K, Shaeffer A, Heyns S, Matsumoto T, Shoskes D, Bjerlund Johansen T]. International Consultation on Urogenital Infections, Stockholm, Sweden, March, 2009, EAU, p. 235-288. doi: 10.5680/lhuiu000005.
 - Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl. 1A):S5-13S.
 - Terlizzi M, Griboaud G, Maffei M. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566. eCollection 2017.
 - Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Москва, 2017, 70 с. [Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Federal clinical guidelines "Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs". М.: 2017, 70 p. (In Russian)].
 - Parsons CL. The therapeutic role of sulfated polysaccharides in urinary bladder. *Urol Clin North Am* 1994;21:93-100.
 - Инфекции и воспаления в урологии [под ред. П.В.Глыбочко, М.И. Когана, Ю.Л. Набока] М.: 2019, С. 424-430. [Infections and inflammations in urology. Edit. P.V.Glybochko, M.I. Kogan, YU.L. Naboka. М.: 2019, P. 424-430. (In Russian)].
 - Интерстициальный цистит: консервативное лечение. URL: http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/. [Interstitial cystitis: conservative treatment]. URL: http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/. (In Russian)].
 - Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans—a review. *NeuroUrol Urodyn* 2013;32(1):9-18. doi: 10.1002/nuu.22256.
 - Федоричев И.А. Гиалуроновая кислота: монография. Книга 1. Тула: ТулГУ, 2011. 237 с. [Fedorichev I.A. Hyaluronic acid: a monograph]. Книга 1. Тула: ТулГУ, 2011. 237 p. (In Russian)].
 - Saranraj P, Naidu MA. Hyaluronic Acid Production and its Applications – A Review. *IJPBA* 2013;4(5):853-859.
 - Maharjan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011;6(10):e26078. doi: 10.1371/journal.pone.0026078.
 - Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, Lambertus AM van den Broek, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *J Carbohydr Chem* 2013;2013(Article ID 624967): 14 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/624967>.
 - International Painful Bladder Foundation. Interstitial cystitis and the painful bladder. URL: <http://www.painful-bladder.org/pdf/IPBF; 20Pub; 2004; 20UK.pdf>.
 - Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urology* 1997;49(5A Suppl):111-3.
 - Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. *BJU Int* 2004;93: 1262-1266.
 - Lipovac M, Kurz C, Reithmayr F, Verhoeven HC, Huber JC, Imhof M. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(3):192-195. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.11.025.
 - Хазан П.Л. Современный подход к медикаментозной терапии хронического цистита: дис. ... канд. мед. наук, М., 2010, 207 с. [Khazan P.L. Modern approach to drug therapy for chronic cystitis]. *Cand.Med.Sci* [dissertation. М.: 2010, 207 p. (In Russian)].
 - Arms L, Vizzard MA. Neuropeptides in lower urinary tract function. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;(202):395-423. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6_19.
 - Применение экзогенных гликозаминогликанов при хронических заболеваниях мочевого пузыря. URL: http://urolife.info/for_doctors/primeneniye-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/. [The use of exogenous glycosaminoglycans in chronic diseases of the bladder. URL: http://urolife.info/for_doctors/primeneniye-ekzogennykh-glikozaminoglikanov-pri-khronicheskikh-zabolevaniyakh-mochevogo-puzyrya/. (In Russian)].
 - Marshall K. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Altern Med Rev* 2003;8(4):426-437.
 - Интерстициальный цистит: консервативное лечение. URL: http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/. [Interstitial cystitis: conservative treatment. URL: http://urolife.info/for_doctors/interstitialnyy-tsistit-konservativnoe-lechenie/. (In Russian)].
 - European Association of Urology. Urological Infections. Guidelines, 2019 edition. URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
 - Pyo JS, Cho WJ. Systematic review and meta-analysis of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid/chondroitin sulfate instillation for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(4):1618-25. doi: 10.1159/00044786.
 - Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat*—a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(2):143-7.
 - Riedel CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 May;19(5):717-21.
 - Delgado JM, Samper P, Rivière M. Hyaluronic acid in the prevention of radiation-induced cystitis. Presented 41st Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, 2003; October 9-12 San Diego, California: Poster #03-AB 242-IDSA.
 - Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 2010;62(2):145-150.
 - Пасечников С.П., Шило В.Н. Применение гиалуроновой кислоты – эффективная опция лечения лучевого геморрагического цистита. *Медицинские аспекты здоровья мужчин* 2016;20(1):42-45. [Pasechnikov S.P., Shilo V.N.. The use of hyaluronic acid is an effective treatment option for radiation hemorrhagic cystitis. *Meditsinskiye aspekty zdorovya muzhchin*=Medical aspects of man health 2016;20(1):42-45. (In Russian)].
 - Hyacyst* (sodium hyaluronate). URL: <https://www.syner-med.com/product/hyacyst>.
 - International Painful Bladder Foundation. Interstitial cystitis and the painful bladder. URL: <http://www.painful-bladder.org/pdf/IPB>.
 - Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi LR, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 Jul;19(7):943-7. doi: 10.1007/s00192-008-0572-4.
 - Gugliotta G, Calagna G, Adile G. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):537-40. doi: 10.1016/j.tjog.2015.03.005.
 - Эффективность комбинированной терапии хронического цистита внутривезикулярными инстилляциями гиалуроната натрия и пероральным приемом хондроитинсульфата. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. [The effectiveness of the combination therapy of chronic cystitis by intravesical instillation of sodium hyaluronate and oral chondroitin sulfate]. URL: <http://urolife.info/articles/effectivnost-terapii/>. (In Russian)].
 - Эйзенх И.А., Помешкин Е.В., Миркин Я.Б. Хронический бактериальный рецидивирующий цистит, как результат уротелиальной дисфункции: сравнительная оценка эффективности внутривезикулярной терапии. *Урогинекология* 2015;(2), С.5-8. [Eyzenakh I.A., Pomeskin Ye.V., Mirkin Ya.B.. [Chronic bacterial recurrent cystitis, as a result of urothelial dysfunction: a comparative assessment of the effectiveness of intravesical therapy. *Uroginekologiya=Uroginecology* 2015;(2):5-8. (In Russian)].
 - Протошчак В.В. Внутривезикулярная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 2012, 48 с. [Protoshchak V.V. [Intravesical pharmacotherapy of inflammatory, neurogenic and neoplastic diseases of the bladder. Dr. Med. Sci [thesis]. Sankt-Peterburg: 2012, 48 p. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Перепапова Т.С. – д.м.н., профессор, заведующая группой инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, perepanova2003@mail.ru, ID: 98934

Perepanova T.S. – Dr. Med. Sc., professor, head of the department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. perepanova2003@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2877-0029

Хазан П.Л. – к.м.н., старший научный сотрудник группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, peter.lhasan@gmail.com, ID: 699146

Khazan P.L. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. peter.lhasan@gmail.com ORCID 0000-0003-4897-3875

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, avkni@mail.ru, ID: 334714

Kazachenko A.V. – Dr. Sc., deputy director for clinical work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation. avkni@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3198-5933

Малова Ю.А. – аспирантка НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ID: 1023068

Malova Yu.A. – postgraduate student of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation.

Вклад авторов:

Перепапова Т.С. – анализ релевантных научных публикаций по теме, разработка дизайна исследования

Хазан П.Л. – написание текста рукописи, поиск и обзор публикаций по теме исследования

Казаченко А.В. – подведение итогов исследования

Малова Ю.А. – получение и анализ статистических данных

Authors' contributions:

Perepanova T.S. – analysis of relevant literature, analysis of relevant literature

Khazan P.L. – article writing, search and analysis of publications on the topic of the article

Kazachenko A.V. – research summary

Malova Yu.A. – obtaining and analyzing statistical data

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.07.19.

Received: 26.07.19.

Принята к публикации: 18.08.19.

Accepted for publication: 18.08.19.