

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА

ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.

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

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 уротелия (лейкоплакия).

Атрофические и дистрофические изменения слизистой оболочки мочевого пузыря создают благоприятную среду для развития и прогрессирования повреждения уротелия, 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 цистоскопии. 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 мочевой 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 эпителиальных 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 гиперосмолярной 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;

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- — 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 инстилляций 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 выводам, 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 гиалуроновой кислоты является настолько же эффективным, насколько безопасным и, в перспективе, недорогостоящим решением.

На украинском рынке долгое время не было адекватного сертифицированного препарата для инстилляций на основе гиалуроновой кислоты, что не давало возможности отечественным урологам проводить адекватную и полноценную терапию ИЦ/СБМП.

Сегодня в Украине есть необходимый препарат. На рынке представлен препарат для интравезикального введения Инстилан компании «Юрия-Фарм», содержащий 80 мг гиалуроната натрия (0,16%) в 50 мл фосфатного буфера, показавший высокую эффективность в клинических исследованиях и уже успешно используемый нашими специалистами. Инстилан — бесцветный, прозрачный, вязкий гель гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, стерильный, апирогенный, с физиологическим pH 7,3 для интравезикального введения со сроком хранения 2 года. Его двойная упаковка создана для использования в стерильных условиях, пакет оснащен специальной насадкой для уретрального катетера. Инстилан протезирует дефицитный слой стенки мочевого пузыря, помогает облегчить боль, императивные позывы, учащенное мочеиспускание. Большой размер молекул препарата Инстилан обеспечивает высокую эффективность барьерной функции между мочой и тканью. В отличие от поверхностных гликозаминогликанов, которые вымываются с мочой, Инстилан создает устойчивый непроницаемый барьер в слое уротелиальных клеток. Таким образом формируется эффект избавления от мучительных симптомов, когда другие методы лечения потерпели неудачу.

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ОБУСЛОВЛЕННЫ СЛЕДУЮЩИМ:

- — механическое воздействие: барьер/лубликация;

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- — увлажняющие свойства: высокая степень связывания воды;
- — заживляющие свойства: нормализация миграции и пролиферации клеток;
- — заполнение пространства дефектов;
- — вспомогательная функция: прерывание воспалительного каскада.



## ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИНСТИЛАН

- — хронический/рецидивирующий цистит;
- — интерстициальный цистит;
- — гиперактивный мочевой пузырь;
- — временная защита и восстановление слизистой оболочки мочевого пузыря при различных манипуляциях (уретроцистоскопия, лучевая терапия и др.);
- — лучевой цистит;
- — задержка мочи или образование опухолей, вызванных циститом.

**Инстиллан вводится внутривезикулярно 1 раз в неделю. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций, при необходимости повторяется один раз в квартал. Перед применением температура препарата должна быть не менее 20 °С, также следует опорожнить мочевой пузырь. Рекомендуется удерживаться от мочеиспускания не менее 30 минут после введения препарата.**

Существует также немало прописей на основе препарата. Вот три из наиболее часто используемых в практике (International Painful Bladder Foundation):

1. Анестезирующая смесь (автор — Robert Moldwin): 0,5% бупивакаин и 2% лидокаин в соотношении 1 : 1 — общий объем 40 мл. В этот раствор добавляется: гиалуронат натрия 50 мг, триамцинолон 40 мг, гентамицин 80 мг или ципрофлоксацин 1000 мг. Применение: пациент должен удерживаться от мочеиспускания в течение 30 минут. Эту смесь используют 1 раз в неделю в течение 8–12 недель.
2. Бупивакаино-стероидная смесь (автор — Nagendra Mishra): бупивакаин 0,5% 40 мл, гиалуронат натрия 50 мг, дексаметазон 2 мг. Применение: смесь должна оставаться в мочевом пузыре не менее 20 минут. Применяется каждые 15 дней, всего 6 инстилляций. Затем — по необходимости.
3. Смесь с димексидом (автор — Philip Hanno): димексид 5 мл, кеналог 10 мг, гиалуронат натрия 50 мг. Применение: 1 раз в неделю 6 недель. Далее — 1 раз в месяц (при необходимости).

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application



## ТАКИМ ОБРАЗОМ, ДОПОЛНЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО (ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО) ЦИСТИТА ИНСТИЛЛЯЦИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ (ИНСТИЛАН) ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИМП, ОБЕСПЕЧИВАЯ:

- — естественное восстановление барьерной функции мочевого пузыря;
- — повышение эффективности комплексной терапии заболеваний мочевых путей;
- — освобождение пациентов от мучительных симптомов и психологической зависимости.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Kouloulis V., Mosa E., Fotineas A., Beli I., Asimakopoulos C., Chaldeopoulos D., Chrysofos M., Siatelis A.,

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

- 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., Tooze-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.