

Мочевой пузырь и кишечник – друзья или враги?

Е.В. Кульчавеня

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия
urotub@yandex.ru

Аннотация

Явления гиперактивности мочевого пузыря встречаются часто. Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) требует безусловной коррекции, так как существенно снижает качество жизни пациента. Проведенный литературный обзор установил, что фармакокинетика и особенности метаболизма тропия хлорида делают его предпочтительным у пожилых и коморбидных больных. Прослеживается четкая взаимосвязь между дисфункцией кишечника и мочевого пузыря. Обнаруженные экспериментально свойства ребамипида – восстанавливать структуру и функцию поврежденного уротелия, а также подавлять явления гиперактивности мочевого пузыря, требуют дальнейшего пристального изучения и внедрения этого препарата в клиническую практику лечения больных хроническим циститом и ГАМП.

Ключевые слова: мочевой пузырь, кишечник, гиперактивный мочевой пузырь, синдром повышенной проницаемости, тропия хлорид, ребамипид.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Мочевой пузырь и кишечник – друзья или враги? Клинический разбор в общей медицине. 2020; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00022

Bladder and bowel: friends or enemies?

Ekaterina V. Kulchavenia

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
urotub@yandex.ru

Abstract

Overactive bladder (OAB) is a very common condition. OAB undoubtedly requires correction since it significantly affects the patient's quality of life. Literature review showed that pharmacokinetic and metabolic characteristics of trospium chloride make it a drug of choice in elderly and comorbid patients. There is a clear correlation between intestine and bladder dysfunction. The effects of rebamipide discovered by experiments, such as restoration of the damaged urothelium structure and function, as well as suppression of the overactive bladder, require further in-depth study and introduction of the drug to clinical practice for treatment of patients with chronic cystitis and OAB.

Key words: bladder, intestines, overactive bladder, capillary leak syndrome, trospium chloride, rebamipide.

For citation: Kulchavenia E.V. Bladder and bowel: friends or enemies? Clinical review for general practice. 2020; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2020.1.3.00022

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) является частым диагнозом в урологической практике [1, 2]; в США это заболевание было диагностировано у 34 млн взрослых, распространенность ГАМП на Тайване составляет 16,9% [3, 4]. ГАМП характеризуется императивными позывами к мочеиспусканию с возможным недержанием мочи [4]. Распространенность ГАМП увеличивается с возрастом. У мужчин ГАМП развивается в 7–27%, у женщин – в 9–43% [5]. Факторы риска для ГАМП включают: курение, ожирение, артрит, депрессию, болезни сердца и синдром раздраженного кишечника [6]. Симптомы, связанные с ГАМП, негативно влияют на качество жизни [7–10]. Обнаружены значительно более высокие уровни тревожности и депрессии, ухудшение общего состояния здоровья и худшее качество сна у пациентов с ГАМП по сравнению с контрольной группой [11].

Исходя из представления, что непроизвольное сокращение мочевого пузыря вызывается ацетилхолин-индуцированной стимуляцией мускариновых рецепторов уротелия, основным видом медикаментозной терапии является назначение антимускариновых препаратов [12–15]. В последнее время список пополнился мирабегроном – агонистом β -3-адренорецепторов, который также способен расслаблять гладкие мышцы детрузора и увеличивать объем мочевого пузыря [16].

Контрактильность детрузорной мышцы в первую очередь контролируется парасимпатической нервной системой через ацетилхолин [17]. Антимускариновые препараты блокируют связывание ацетилхолина с мускариновыми рецепторами. Но прием антимускариновых препаратов чреват системным антихолинэргическим действием, что проявляется сухостью во рту и запором [18]. Мускариновые рецепторы подтипов M2 и

МЗ являются преобладающими в мышце детрузора и уретелии, но присутствуют и в других тканях, например в кишечнике [17]. Практически нет исследований, сравнивающих антиму斯卡риновые препараты между собой. Нам удалось найти работу по сопоставлению эффективности дарифенацина и тропиума; ожидаемо статистически значимых различий в результатах не выявлено [19]. Все антиму斯卡риновые препараты оказывают примерно одинаковый и равный эффект – различие кроется в побочном действии. Среди всей группы антиму斯卡риновых препаратов, применяемых в лечении больных ГАМП, тропия хлорид (Спазмекс®, ПРО. МЕД ЦС Прага) обладает рядом уникальных химических и фармакокинетических свойств [20]:

- не влияет на когнитивную функцию пациента, поскольку не проникает через гематоэнцефалический барьер;
- выводится с мочой в качестве активного исходного соединения, обеспечивая дополнительно местное воздействие;
- не метаболизируется системой цитохрома P450, что существенно снижает возможность лекарственного взаимодействия.

Поэтому у пожилых пациентов и лиц с большим количеством сопутствующих заболеваний, ведущим к полипрагмазии, следует предпочесть тропия хлорид [21]. Доза подбирается индивидуально; обычно назначают 15 мг 3 раза в день или 30 мг дважды в день (45–60 мг/сут).

Результаты недавних фундаментальных исследований по морфологии мочевого пузыря существенно изменили понимание патофизиологии многих его заболеваний. В частности, в стенке мочевого пузыря обнаружены интерстициальные клетки Кахаля (ИКК) и тelloциты [22]. ИКК были впервые описаны Сагал более 100 лет назад как «интерстициальные нейроны» кишечника [23]. В то время их роль была не ясна; повторно интерес к этим клеткам пробудился около 20 лет назад, когда появилась возможность изучать их при помощи электронной микроскопии и иммуногистохимии [22]. ИКК обнаружили во всех органах желудочно-кишечного тракта с преимущественной локализацией в гладкомышечных слоях кишечника. ИКК играют важную роль в контроле моторики желудочно-кишечного тракта путем подачи электрических импульсов для генерации медленных волн, в регулировании активности гладких мышц и нейротрансмиссии [24–27]. Повреждение ИКК вызывает дискинезию желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, запор, ахалазию, болезнь Гиршпрунга, функциональную обструкцию кишечника [24, 27]. Большинство исследователей сошлись во мнении, что ИКК стимулируют перистальтическую активность кишечника и играют ключевую роль в передаче сигналов от нервов к гладким мышцам [28, 29].

Позже ИКК обнаружили в других тканях: поджелудочной железе, стенке мочеточника, уретры и мочевого пузыря, кровеносных сосудов, в мужских и женских ре-

продуктивных органах, молочных железах, плаценте, сердце и легких [22]. ИКК обладают собственной спонтанной активностью, отвечают за нервно-мышечную передачу, участвуют в распространении и модуляции перистальтических волн в верхних мочевыводящих путях. ИКК мочевого пузыря фактически являются каналом для передачи информации от уретелии детрузору [30, 31].

На экспериментальных моделях ГАМП гисто- и иммуногистохимическими методами вначале было обнаружено повышение количества и функциональной активности ИКК, а через 4 нед отметили резкое их уменьшение, что свидетельствовало о декомпенсации и истощении функциональной активности ИКК [32].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови используется как общий биомаркер острого или хронического воспаления. Обнаружен повышенный уровень СРБ у больных ГАМП, особенно при недержании мочи, что позволяет предположить воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря как предрасполагающий фактор к развитию гиперактивности [33–36]. Разумеется, на основе повышенного уровня СРБ нельзя диагностировать ГАМП, но можно заподозрить особенности его патогенеза у конкретного пациента.

Есть ли связь между дисфункцией мочевого пузыря, к которой можно отнести ГАМП, и дисфункцией кишечника? В последние годы появилось немало работ, посвященных изучению этой ассоциации [21].

Функциональный запор (ФЗ) в среднем встречается примерно у 16% взрослого населения [37, 38]. У взрослых ФЗ чаще развивается у женщин и людей старшего возраста [39, 40]. Связь между ФЗ и мочевыми симптомами хорошо изучена у детей. У ребенка, страдающего запором, в 6,8 раза более вероятно развитие дисфункции нижних мочевыводящих путей [41]. У взрослых зарегистрирована связь между ГАМП и ФЗ [42]. ФЗ положительно коррелирует с тяжестью симптомов ГАМП, поэтому дисфункция кишечника может рассматриваться как предиктор выраженности ГАМП [43]. ФЗ и ГАМП («влажный» и «сухой») были выявлены у 34,1, 15,3, 6,4 и 8,9% обратившихся в клинику пациентов соответственно [44].

В другом исследовании встретилась распространенность ФЗ в 30,7% [45]. Хотя возраст и считается фактором риска развития как ФЗ, так и ГАМП, это находка вариабельна и отражает многофакторную характеристику двух дисфункций [39, 46].

Существует гипотеза о важной роли дистальных сегментов толстой кишки в развитии ГАМП [42]. Результаты уродинамического исследования показали, что растяжение прямой кишки может повлиять на функцию мочевого пузыря и его чувствительность [47]. Однако нельзя рассматривать эту гипотезу как механистическую, объясняя связь между запорами и дисфункцией нижних мочевыводящих путей как результат местных факторов – сокращение мочевого пузыря из-за давления на него сегмента кишечника, заполненного фекалиями. Основной механизм, вероятно, заключается в

перекрестной иннервации и сенсбилизации структур таза [48, 49]. Посредством функциональной магнитно-резонансной томографии выявлены изменения в активации определенных регионов головного мозга при ФЗ и ГАМП [38, 50]. Дефекация реже трех раз в неделю и/или требующая ручного пособия является прогностическим фактором развития ГАМП [49].

Исследования последних лет установили роль повышенной кишечной проницаемости (бактериальная транслокация) в патогенезе не только желудочно-кишечных заболеваний, но и других патологических состояний, включая аллергию, сахарный диабет, заболевания печени [51]. Кишечный патобионт может транслоцировать, т.е. проходить через ткани в норме непроницаемые для микрофлоры, и стимулировать аутоиммунные реакции у генетически предрасположенных хозяев [52]. Показано, что даже однократный прием большинства антибиотиков вызывал перемещение комменсальных бактерий через эпителий толстой кишки, вызывая воспалительные реакции и предрасполагая к усилению заболевания [53].

Бактериальная транслокация из просвета кишки в системную циркуляцию является ответственной за развитие бактериемии и сепсиса у больных с критическими состояниями [54]. Методами молекулярно-генетической диагностики доказано повышение кишечной проницаемости и бактериальная транслокация в кровоток при терминальной стадии почечной недостаточности, что способствует развитию воспалительной реакции [55].

Моча содержит ряд вредных веществ, поэтому уротелий, чтобы не допустить их проникновение в кровоток, должен обладать свойством непроницаемости. Предполагают, что потеря уротелием непроницаемости является важным патогенетическим фактором в формировании хронической боли, ургентности, а также является пусковым механизмом для развития дегенеративных изменений, которые быстро становятся необратимыми. Барьерная функция и непроницаемость обеспечиваются тесными соединениями, гидрофобными бляшками уроплакина и плотным слоем гликозаминогликана на слизистой мочевого пузыря [56].

Доказана ассоциация заболеваний кишечника с интерстициальным циститом [56]. В эксперименте индукция воспаления в кишечнике повышала проницаемость мочевого пузыря, и наоборот: индукция проницаемости мочевого пузыря приводила к увеличению проницаемости кишечника [56].

Устранить повышенную проницаемость слизистой оболочки мочевого пузыря и кишечника можно медикаментозно при помощи ребамипида (Ребагит®, ПРО. МЕД ЦС Прага). Механизм действия этого препарата включает индукцию циклооксигеназы 2-го типа, повышение уровня простагландинов, снижение интенсивности перекисного окисления липидов, обеспечивая цитопротекторный и антиоксидантный эффект [57–59].

12-недельный курс ребамипида привел к статистически значимому снижению уровня протеинурии у боль-

ных хроническим гломерулонефритом с потерей белка с мочой 1,0 в сутки и выше [60].

Дизурия после операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы в значительной степени обусловлена повреждением уротелия. Инстиляции ребамипида в послеоперационном периоде уменьшили степень локального воспалительного ответа, что подтверждало уменьшение количества провоспалительных макрофагов и уровней интерлейкинов и фактора некроза опухоли α в моче собак [61].

Изучали влияние инстиляций ребамипида на воспаление и явления гиперактивности мочевого пузыря на модели химически индуцированного цистита. Цистометрограмма показала, что интервал между сокращениями у крыс, получавших циклофосфамид, уменьшился, но был продлен ребамипидом. Обнаружили, что инстиляции ребамипида не только купируют воспаление, но и подавляют гиперактивность мочевого пузыря. Авторы полагают, что установленный дозозависимый эффект может обеспечить новую стратегию лечения цистита, развившегося после химиотерапии [62]. В другом эксперименте оценивали патоморфологическую картину, проницаемость уротелия, цистометrogramму и ноцицептивные реакции после 7 ежедневных инстиляций ребамипида на модели химически индуцированного цистита у крыс. Дополнительно методом жидкостной хроматографии определяли концентрацию ребамипида в стенке мочевого пузыря [63].

Доказано, что ребамипид проникает в ткани мочевого пузыря; фармакологически эффективная доза сохранялась более 6 ч. Патоморфологическое исследование стенки мочевого пузыря при химически индуцированном цистите выявило полиморфную клеточную ин-

фильтрацию. Сканирующая электронная микроскопия показала повреждение плотных соединений в гидроклоридной группе; абсорбция красителя уротелием была увеличена. Эти изменения, свидетельствующие о повреждении уротелия и повышении его проницаемости, были дозозависимо подавлены ребамипидом [62, 63]. На фоне инстиляций ребамипида явления гиперактивности мочевого пузыря у экспериментальных животных достоверно уменьшились. Авторы пришли к заключению, что внутрипузырные инстиляции ребамипида ускоряют восстановление поврежденного уротелия и его барьерную функцию, а также подавляют ГАМП [63].

Заключение

Явления гиперактивности мочевого пузыря встречаются часто. ГАМП требует безусловной коррекции, так как существенно снижает качество жизни пациента. Фармакокинетика и особенности метаболизма троспия хлорида делают его предпочтительным у пожилых и коморбидных больных. Прослеживается четкая взаимосвязь между дисфункцией кишечника и мочевого пузыря. Обнаруженные экспериментально свойства ребамипида – восстанавливать структуру и функцию поврежденного уротелия, а также подавлять явления гиперактивности мочевого пузыря – требуют дальнейшего пристального изучения и внедрения этого препарата в клиническую практику лечения больных хроническим циститом и ГАМП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Казиллов Ю.Б., Гаджиева З.К. Распространенность различных нарушений мочеиспускания. *Урология*. 2016; 5: 109–14. [Kazilov Yu.B., Gadzhieva Z.K. Rasprostranennost' razlichnykh narushenii mocheispuskaniia. *Urologiia*. 2016; 5: 109–14 (in Russian).]
2. Кульчавена Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 1: 16–9. [Kul'chavenia E.V., Khol'tobin D.P., Shevchenko S.Iu. et al. Chastota khronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. *Ekspierimental'naiia i klinicheskaiia urologiia*. 2015; 1: 16–9 (in Russian).]
3. Harnett MD, Shipley J, MacLean L et al. Study of the population pharmacokinetic characteristics of once-daily tiroprium chloride 60 mg extended-release capsules in patients with overactive bladder and in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (2): 133–41. DOI: 10.1007/s40261-012-0039-8
4. Yu HJ, Liu CY, Lee KL et al. Overactive bladder syndrome among community-dwelling adults in Taiwan: prevalence, correlates, perception, and treatment seeking. *Urol Int* 2006; 77: 327–33. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x
5. Hsu FC, Weeks CE, Selph SS et al. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2019; 30 (10): 1603–17. DOI: 10.1007/s00192-019-04022-8
6. Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology* 2012; 79 (1): 95–101. DOI: 10.1016/j.urology.2011.09.010
7. Лучинский С.А. Фармакологическая коррекция сексуальных дисфункций у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тихоокеан. гос. мед. университет. Владивосток, 2015. [Luchinskii S.A. Farmakologicheskaiia korrektsiia seksual'nykh disfunktsii u zhenshchin s giperaktivnym mochevym puzyrem. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tikhookean. gos. med. universitet. Vladivostok*, 2015 (in Russian).]
8. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU Int* 2008; 101 (11): 1388–95. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x
9. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl. 3): 4–11.
10. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20 (6): 327–6. DOI: 10.1007/s00345-002-0301-4
11. Sexton CC, Coyne KS, Vats V et al. Impact of overactive bladder on work productivity in the United States: results from EpiLUTS. *Am J Manag Care* 2009; 15 (Suppl. 4): S98–s107.

12. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2002; 55 (Suppl.): 33–46.
13. Hsiao SM, Chang TC, Chen CH et al. Frequent nocturia episodes, a suboptimal response to treatment, and small bladder capacity predict the need for persistent antimuscarinic therapy or re-treatment after discontinuation of antimuscarinics in female overactive bladder. *Menopause* 2017; 24: 100–4.
14. Hsiao SM, Liao SC, Chen CH et al. Psychometric assessment of female overactive bladder syndrome and antimuscarinics-related effects. *Maturitas* 2014; 79: 428–34.
15. Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. The role of serum C-reactive protein in women with lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 935–40.
16. Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685–92.
17. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148 (5): 565–78. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0706780
18. Kumar V, Templeman L, Chapple CR, Chess-Williams R. Recent developments in the management of detrusor overactivity. *Curr Opin Urol* 2003; 13 (4): 285–91.
19. Manjunatha R, Pundarikaksha HP, Hanumantharaju BK, Anusha SJ. A prospective, comparative study of the occurrence and severity of constipation with darifenacin and trospium in overactive bladder. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (3): FC05–9.
20. Biastre K, Burnakis T. Trospium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (2): 283–95. DOI: 10.1345/aph.1L160
21. Кульчавеня Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология*. 2020; 5: 99–105. DOI: 10.18565/urology.2020.5.99-105 [Kul'chavenia E.V. Novyi podkhod k ponimaniyu patogeneza i k lecheniyu infektsionno-vozpалitel'nykh zabolevaniy mocheполоvoi sistemy. *Urologiya*. 2020; 5: 99–105. DOI: 10.18565/urology.2020.5.99-105 (in Russian).]
22. Wolnicki M, Aleksandrovych V, Gil K. Interstitial cells of Cajal and telocytes in the urinary system: facts and distribution. *Folia Med Cracov* 2016; 56 (4): 81–9.
23. Faussone-Pellegrini MS, Cortesini C, Romagnoli P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Arch Ital Anat Embriol* 1977; 82: 157–77.
24. Huizinga JD, Zarate N, Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: basic and clinical science. *Gastroenterology* 2009; 137: 1548–56.
25. Koh SD, Sanders KM, Ward SM. Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *J Physiol* 1998; 513: 203–13.
26. Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347–9.
27. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (Suppl/ 1): 54–63.
28. McCloskey K.D. Interstitial cells in the urinary bladder – localization and function. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 82–7.
29. Gil K, Urbanowicz W, Thor P. Localization and functions of c-kit positive cells in the urinary tract. *Folia Med Cracov* 2009; 50: 85–93.
30. Koleda P, Pilecki W. Nature of Interstitial Cells of Cajal of the Upper Urinary Tract. *Advanc Clin Experiment Med* 2014; 23 (4): 627–32.
31. Metzger R, Schuster T, Till H et al. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (3): 169–74.
32. Яцина А.И., Вернигородский С.В., Костев Ф.И. Морфологический анализ интерстициальных клеток кахалия и базофильных гранулоцитов при гиперактивном мочевом пузыре и стрессовом недержании мочи в эксперименте и при фармакокоррекции. *Вестник морфологии*. 2018; 24 (2): 5–13. [Iatsina A.I., Vernigorodskii S.V., Kostev F.I. Morfoloicheskiy analiz interstitsial'nykh kletok kakhalia i bazofil'nykh granulotsitov pri giperaktivnom mochevom puzyre i stressovom nederzhanii mochi v eksperimente i pri farmakokorreksii. *Vestnik morfolologii*. 2018; 24 (2): 5–13 (in Russian).]
33. Chuang FC, Liu HT, Wang LY, Kuo HC. Overactive bladder changes with time: a 5-year longitudinal follow up of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels. *J Urol* 2014; 192: 458–63.
34. Chung SD, Liu HT, Lin H, Kuo HC. Elevation of serum c-reactive protein in patients with OAB and IC/BPS implies chronic inflammation in the urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 417–20.
35. Kupelian V, Rosen RC, Roehrborn CG et al. Association of overactive bladder and C-reactive protein levels. Results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *BJU Int* 2012; 110: 401–7.
36. Kuo HC. Potential biomarkers utilized to define and manage overactive bladder syndrome. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4 (Suppl. 1): 32–41.
37. Abreu GE, Dourado ER, Alves DN et al. Functional constipation and overactive bladder in women: a population-based study. *Arq Gastroenterol* 2018; 55 (Suppl. 1): 35–40. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-46
38. Mugie SM, Koppen IJN, van den Berg MM et al. Brain processing of rectal sensation in adolescents with functional defecation disorders and healthy controls. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13228.
39. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3–18.
40. Wiley JW, Chang L. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2018; 155 (1): 1–4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.014
41. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG et al. Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr* 2016; 4: 101.
42. Coyne KS, Cash B, Kopp Z et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int* 2011; 107: 254–61.
43. Maeda T, Tomita M, Nakazawa A et al. Female functional constipation is associated with overactive bladder symptoms and urinary incontinence. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2138073.
44. Behzad E, Pirzadeh S, Mohseni M. Bowel habit reference values and abnormalities in young Iranian healthy adults. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1810–3.
45. Howell SC, Quine S, Talley NJ. Low social class is linked to upper gastrointestinal symptoms in an Australian sample of urban adults. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 657–66.
46. Schmidt FM, Santos VL. Prevalence of constipation in the general adult population: an integrative review. *Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 70–6.
47. Panayi DC, Khullar V, Digesu GA et al. Rectal distension: the effect on bladder function. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 344–7.
48. McMahon SB, Morrison JF. Two group of spinal interneurons that respond to stimulation of the abdominal viscera of the cat. *J Physiol* 1982; 322: 21–34.
49. Rouzade-Dominguez ML, Miselis R, Valentino RJ. Central representation of bladder and colon revealed by dual transsynaptic tracing in the rat: substrates for pelvic visceral coordination. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3311–24.
50. Ketai LH, Komesu YM, Dodd AB et al. Urgency urinary incontinence and the interoceptive network: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 449.
51. Kato T, Honda Y, Kurita Y et al. Lubiprostone improves intestinal permeability in humans, a novel therapy for the leaky gut: A prospective randomized pilot study in healthy volunteers. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0175626. DOI: 10.1371/journal.pone.0175626
52. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [published correction appears in *Science* 2018; 360 (6388)] *Science* 2018; 359 (6380): 1156–61. DOI: 10.1126/science.aar7201
53. Knoор KA, McDonald KG, Kulkarni DH, Neuberry RD. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensals.

- sal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65 (7): 1100–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309059
54. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33 (5): 1125–35. DOI: 10.1097/01.ccm.0000162680.52397.97
55. Terpstra ML, Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Measurement of the intestinal permeability in chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016; 5 (4): 378–88. DOI: 10.5527/wjn.v5.i4.378
56. Fry CH, Vahabi B. The Role of the Mucosa in Normal and Abnormal Bladder Function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119 (Suppl. 3): 57–62. DOI:10.1111/bcpt.12626
57. Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др. Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита. *Практическая медицина*. 2014; 4 (80): 56–8. [Kunst M.A., Yakupova S.P., Zinkevich O.D. et al. The role of microbial infection and intestinal permeability in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Practical medicine*. 2014; 4 (80): 56–8 (in Russian).]
58. Lee SJ. Recent advances in managing lower urinary tract infections. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1964. DOI:10.12688/f1000research.16245.1
59. Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A et al. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep* 2017; 22 (1): 1–9. DOI: 10.1080/13510002.2016.1229893
60. Chin HJ, Oh YK, Jung YC et al. The phase II clinical study of rebamipide (mucosta tablet) on chronic glomerulonephritis patients. *J Korean Society Clin Pharmacol Therapeut* 1997; 5 (2), 170–82.
61. Sun M, Deng Z, Shi F et al. Rebamipide-loaded chitosan nanoparticles accelerate prostatic wound healing by inhibiting M1 macrophage-mediated inflammation via the NF- κ B signaling pathway. *Biomater Sci* 2020; 8 (3): 912–25. DOI: 10.1039/c9bm01512d
62. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T et al. Intravesical application of rebamipide suppresses bladder inflammation in a rat cystitis model. *J Urol* 2014; 191 (4): 1147–52. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.026
63. Funahashi Y, Yoshida M, Yamamoto T et al. Intravesical application of rebamipide promotes urothelial healing in a rat cystitis model. *J Urol* 2014; 192 (6): 1864–70. DOI: 10.1016/j.juro.2014.06.081

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГБУ ННИИТ, проф. каф. туберкулеза, ФГБОУ ВО НГМУ, науч. руководитель клиники урологии МЦ «Авиценна». E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775
Ekaterina V. Kulchavenia – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2020
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.12.2020