

## ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ІНСТІЛАН – СУЧАСНОГО ПРОТЕКТОРА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЕЧОВОГО МІХУРА

Е.О. Стаховський, д.м.н., професор, завідувач науководослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології, М.В. Чепурнатий, ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, м. Київ

Внутрішня поверхня сечового міхура вкрита глікозаміноглікановим шаром (ГАГ-шаром). Основне завдання цього шару – зв'язувати воду, утворюючи тонку захисну плівку між сечею та поверхнею сечового міхура. Ця захисна плівка запобігає впливу на стінку сечового міхура бактерій та інших подразників (наприклад, іонів калію, мікрокристалів кальцію, протеаз), які містяться в сечі, що здатні викликати запалення та біль [1].

Доведено, що ГАГ-шар виконує водночас декілька важливих функцій: захищає глибокі шари стінки сечового міхура від проникнення подразників із сечі, запобігає виникненню та посиленню запальних процесів, а також зменшує ступінь вираження больового синдрому, викликаного запальними процесами [1, 21].

Дефекти уротелію є причиною багатьох хронічних захворювань сечовивідних шляхів (інтерстиціальний цистит, рецидивуючий бактеріальний цистит, променевиї цистит, гіперактивний сечовий міхур тощо), які супроводжуються виникненням таких симптомів, як ургентне та часте сечовипускання, нетримання сечі, болючість при сечовипусканні, синдром хронічного болю сечового міхура. Такі пацієнти значною мірою обмежені у своїй повсякденній діяльності та страждають від зниження якості життя [2, 3].

Механізм розвитку болю в сечовому міхурі:

1. Пошкодження ГАГ-шару.
2. Руйнування епітеліального шару агресивними структурами.
3. Запалення в субепітеліальних структурах.
4. Активація С\_волокон, вивільнення нейропептидів.
5. Нейрогенне запалення.
6. Прогресування фіброзних змін, рубцювання, зморщення сечового міхура.

Хронічний запальний процес у сечовому міхурі може призвести до заміщення фіброзною тканиною його м'язової стінки, склерозу та в кінцевому підсумку – до розвитку мікроциста [21]. Щоб вирішити цю проблему, необхідно проводити терапію, спрямовану на відновлення захисного шару уротелію.

На сьогодні у клінічній практиці застосовують різні стратегії лікування, які передбачають призначення хворому антидепресантів, антигістамінних засобів, цистеїну, антагоністів рецепторів лейкотриєну, внутрішньоміхурових інстиляцій диметилсульфоксиду, а при вираженому больовому синдромі – опіоїдних аналгетиків. У складних випадках виконуються хірургічні втручання (аугментація сечового міхура, цистектомія з методами деривації сечі), що є одним із методів вирішення зазначеної проблеми [13\_15].

Протягом останніх років активно вивчається застосування терапії, що сприяє відновленню ГАГ шару.

Найбільш вивченими глікозаміногліканами є гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати, дерматансульфати, кератансульфати та гепарансульфати, які входять до складу шкіри, сухожилів, хрящів суглобів, забезпечуючи механічну міцність та пружність органів, еластичність їх сполучень [12].

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Зокрема, гіалуронова кислота – це глікозаміноглікан, який за хімічною природою є нерозгалуженим ланцюгом із повторюваних дисахаридних компонентів (рис. 1). При рН 7,0 карбоксильні групи гіалуронової кислоти повністю іонізовані, несуть негативний заряд і, взаємодіючи з молекулами води, утворюють желеподібний матрикс [12].

Назву «гіалуронова кислота» вперше було запропоновано в 1934 році К. Meyer та J.W. Palmer, які виділили цю речовину зі склоподібного тіла ока. Назва походить від грецького *hyalos* – «склоподібний» та «уронова кислота» [11].

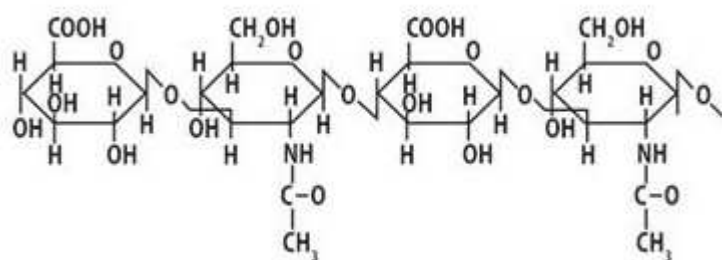


Рис. 1. Фрагмент структури гіалуронової кислоти

Доведено, що глюкозамін, хондроїтин і гіалуронова кислота мають протизапальний та анальгетичний ефекти, біополімер водовмісний з іонами срібла чинить антибактеріальну, а сама гіалуронова кислота – дерматопротекторну дію.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ В МЕДИЦИНІ

Враховуючи те, що гіалуронова кислота входить до складу багатьох тканин (шкіри, хрящів, склоподібного тіла ока), її застосовують при захворюваннях, що пов'язані з цими тканинами: в офтальмології (лікування катаракти) [5], ортопедії (остеоартрит, остеохондроз, спондилоз, періартрит) [4], косметології та косметичній хірургії (у вигляді внутрішньошкірних ін'єкцій) [6], стоматології (лікування гінгівіту), пульмонології (лікування астми) [7], урології (лікування циститу, міхуровосечоводного рефлюксу) [8-10].

Клінічні дослідження застосування внутрішньоміхурових введень гіалуронової кислоти [22] представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Клінічні дослідження застосування гіалуронової кислоти в урології

Дослідження	Кількість хворих	Діагноз	Режим застосування	РЕЗУЛЬТАТ
Miodosky і співавт. (2006) [8]	7	Геморагічний цистит	4 щотижневі введення + місячна доза	У 6 із 7 хворих – задовільний результат
Daha і співавт. (2005) [16]	48	Інтерстиціальний цистит	10 щотижневих введень	Покращення стану спостерігалось у 41 пацієнта
Gupta і співавт. (2005) [17]	36	Інтерстиціальний цистит	6 щотижневих введень	20 пацієнтів позитивно відповіли на лікування
Kallestrup і співавт. (2005) [18]	20	Інтерстиціальний цистит	4 щотижневі введення + 2 місячні дози	У 40% хворих зменшилися симптоми ноктурії, у 30% – інтенсивність болю. Таким чином, у 13 хворих спостерігався

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

				позитивний результат лікування
<b>Constantinides і співавт. (2004) [19]</b>	40	Рецидивні запальні прояви з боку нижніх сечовивідних шляхів	4 щотижневі введення + 2 місячні дози	Протягом 5 міс рецидиви відсутні у 40 хворих, до 12 міс – у 28 хворих
<b>Leppilahti і співавт. (2002) [20]</b>	11	Інтерстиціальний цистит	4 щотижневі введення	Протягом 1 року у 8 хворих було зареєстровано позитивний результат
<b>Morales і співавт. (1997) [8]</b>	25	Інтерстиціальний цистит	4 щотижневі введення + 1 місячна доза протягом 1 року	71% хворих продемонстрували позитивну відповідь на лікування

З метою оцінки ефективності внутрішньоміхурового застосування 50 мл/80 мг гіалуронату натрію (Інстілан, «Юрія Фарм») в лікуванні запальних змін нижніх сечовивідних шляхів авторами було організовано дослідження, яке проводилося на базі відділення реконструктивної та відновної онкоурології Національного інституту раку протягом березня-червня 2015 р. У дослідженні взяли участь 37 хворих, 18 із яких отримали 80 мг гіалуронату натрію (Інстілан) внутрішньоміхурово. До контрольної групи увійшли 19 хворих, що отримували базову антибактеріальну та про тизапальну терапію. Тривалість спостереження становила 3 міс. Перший візит збігався з днем початку лікування, а оцінка ефективності терапії здійснювалася під час наступних візитів (2-8).

Внутрішньоміхурове введення Інстілану (50 мл 0,16% розчину гіалуронату натрію) проводили згідно з інструкцією 1 раз на тиждень протягом 4-6 тижнів із подальшим введенням 1 раз на місяць. Інстиляцію виконували через уретральний катетер в амбулаторних умовах із дотриманням правил асептики.

У дослідженні оцінювали динаміку клінічних симптомів: скарг на часте, болісне сечовипускання, ургентних позивів до сечовипускання, ноктурії; показників урофлоуметрії, об'єму залишкової сечі, якості життя.

У дослідженні взяли участь 20 (54%) чоловіків і 17 (46%) жінок, середній вік яких становив 42,5 року. У групі дослідження зареєстровано найбільшу кількість хворих із променевим циститом – 43% (табл. 2).

**Таблиця 2. Структура захворюваності досліджуваних**

<b>ДІАГНОЗ</b>	<b>КІЛЬКІСТЬ ВИПАДКІВ, N (%)</b>
Променевий цистит	16 (43%)
Рак сечового міхура	15 (32%)
Інтерстиціальний цистит	6 (16%)

Було проведено розподіл пацієнтів за патологічними станами, що отримали внутрішньоміхурово Інстілан. З приводу променевого циститу 6 хворих отримали 6 щотижневих внутрішньоміхурових введення, 9 пацієнтам було призначено одноразове введення Інстілану після видалення уретрального катетера з приводу трансуретральної резекції (ТУР) стінки сечового міхура; 3 хворих отримали 4 щотижневі введення з приводу інтерстиціального циститу (табл. 3).

**Таблиця 3. Структура призначень у групах порівняння**

Кількість хворих, що отримали Інстілан внутрішньоміхурово, n			Кількість хворих, що отримали базову терапію, n		
18			19		
Променевий цистит	Інтерстиціальний цистит	ТУР стінки сечового міхура	Променевий цистит	Інтерстиціальний цистит	ТУР стінки сечового міхура
6	3	9	8	4	7

Середня частота сечовипускання за добу у хворих, що отримали Інстілан, знизилася з 12,4 до 7,8 раза порівняно з контрольною групою: з 12,8 до 10,4 раза за добу протягом 3 міс дослідження. Найбільш виражене зменшення дизуричних проявів відбулося протягом 1\_6\_го тижнів лікування (табл. 4).

**Таблиця 4. Частота сечовипускання**

Термін контролю	Середня кількість мікцій за добу, n		Середня кількість болючих мікцій за добу, n	
	Група Інстілану	Контрольна група	Група Інстілану	Контрольна група
До лікування	12,4	12,8	8,8	9,1
1_й тиждень	9,0	12,0	6,2	8,8
3_й тиждень	8,4	11,8	6,0	7,2
6_й тиждень	8,0	11,2	2,4	4,3
12_й тиждень	7,8	10,4	1,6	2,8

Зокрема, 9 хворих, що отримали одноразове введення Інстілану після видалення уретрального катетера, повідомили про значне зниження частоти ургентних покликів з 10,2 до 4,8 раза порівняно з контрольною групою: з 9,8 до 6,6 раза протягом першого тижня після інстиляцій.

До 12 тижнів дослідження частота ноктурії у хворих після внутрішньоміхурових введень Інстілану зменшилася на 72,4% (з 5,8 до 1,6 раза) порівняно з контрольною групою хворих – на 60% (з 6 до 2,4) (рис. 2).

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

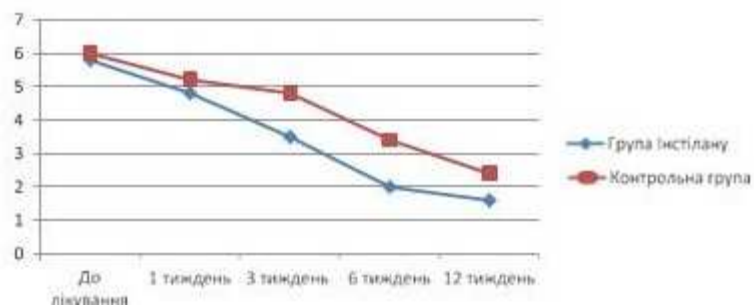


Рис. 2. Середня частота ноктурії у досліджуваних групах

За даними показників урофлоуметрії, максимальна та середня швидкість сечовипускання в обох групах дослідження суттєво не відрізнялася, проте середній об'єм сечовипускання в контрольній групі хворих збільшився на 88 мл, у групі хворих, що отримувала Інстілан, – на 138 мл. Також у групі Інстілану об'єм мікцій різко збільшився протягом перших 3 тижнів лікування (табл. 5).

Таблиця 5. Середні показники даних урофлоуметричного дослідження

Група Інстілану				Контрольна група			
Термін контролю	Макс. швидкість, мл/хв	Середня швидкість, мл/хв	Об'єм, мл	Термін контролю	Макс. швидкість, мл/хв	Середня швидкість, мл/хв	Об'єм, мл
До лікування	10,2	8,2	128	До лікування	11,0	8,8	116
1_й тиждень	12,4	10,6	188	1_й тиждень	12,2	10,4	142
3_й тиждень	13,8	12,0	224	3_й тиждень	14,0	12,2	158
6_й тиждень	15,0	13,4	248	6_й тиждень	15,0	13,0	182
12_й тиждень	18,2	14,6	266	12_й тиждень	17,8	14,2	204

Враховуючи дані дослідження, середній об'єм залишкової сечі до 12 тижнів спостереження в обох групах зменшився: до 16 мл – у досліджуваній групі хворих, до 42 мл – в контрольній. Особливо слід зазначити, що в групі хворих, що отримали Інстілан, середній об'єм залишкової сечі після першого тижня лікування знизився із 84 до 32 мл (більше ніж у 2,5 рази) порівняно з контрольною групою – з 80 до 68 мл (рис. 3).

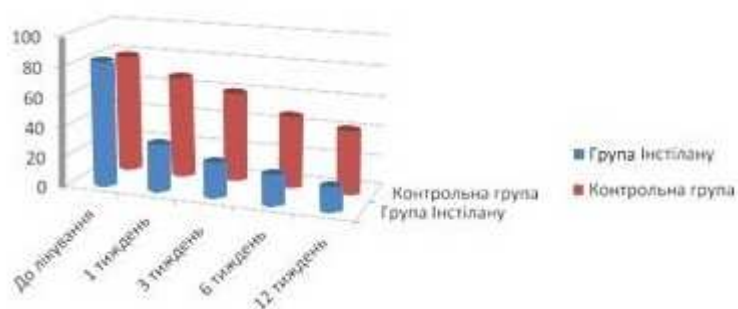


Рис. 3. Порівняльна оцінка визначення залишкової сечі

# INSTYLAN

hyaluronic acid-based sterile solution for intravesical application

Через 3 тижні дослідження 16 (83%) хворих, що отримували лікування Інстіланом, оцінили якість свого життя задовільно (індекс якості життя L=2) порівняно з контрольною групою (індекс якості життя L=4), яка в своїй більшості не досягла задовільних показників до закінчення спостереження (рис. 4).

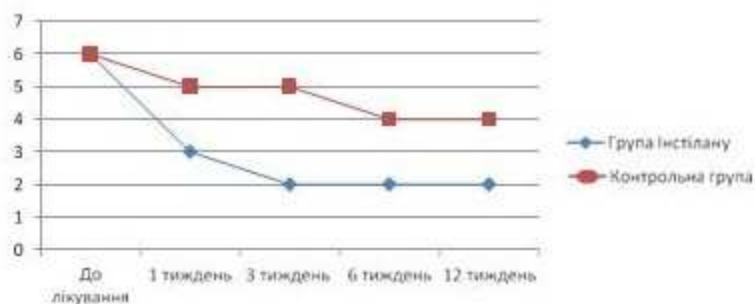


Рис. 4. Індекс якості життя хворих (L)

Таким чином, внутрішньоміхурове застосування гіалуронату натрію (Інстілан) є ефективним методом лікування різних форм хронічного циститу в ранньому післяопераційному періоді після трансуретральної резекції стінки сечового міхура, що досягається за рахунок зменшення явищ дизурії, частоти ноктурії, об'єму залишкової сечі, збільшення об'єму сечовипускання та в кінцевому результаті забезпечує значне підвищення якості життя хворих.