

УРОЛОГИЯ

Применение гиалуроновой кислоты — эффективная опция лечения лучевого геморрагического цистита

С.П. Пасечников, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии НМУ им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

В.Н. Шило, к.мед.н., заведующий отделением урологии КУ «Черкасская областная больница Черкасского областного совета»

Геморрагический цистит — воспалительное заболевание мочевого пузыря со сложной этиологией. Частота развития данной патологии существенно возросла в связи с увеличением количества пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов малого таза. Разработка рационального лечения геморрагического цистита представляет собой сложную проблему. Учитывая патогенетическую основу заболевания, предполагается, что оптимальные методы терапии должны быть направлены на восстановление гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря.

В статье представлены результаты исследования эффективности применения интравезикальных инстилляций гиалуроновой кислоты в терапии геморрагического цистита.

Ключевые слова: геморрагический цистит, гиалуроновая кислота, лучевая терапия.

Геморрагический цистит (ГЦ) представляет собой диффузное воспалительное заболевание мочевого пузыря инфекционной и неинфекционной этиологии, которое характеризуется кровоточивостью слизистой оболочки. Эта патология часто является тяжелым осложнением применения цитостатиков или лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований тазовых органов, особенно в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Характерным симптомом, который отличает ГЦ от других форм воспаления мочевого пузыря, является появление крови в моче. При этом гематурия варьирует от микроскопической до выраженной, с образованием сгустков, обтурирующих мочевые пути. Закупорка мочевыводящего тракта может привести к развитию гидронефроза и острой почечной недостаточности при хроническом и рецидивирующем течении процесса. Кроме того, в клинической картине ГЦ наблюдаются учащенные мочеиспускания, как правило, императивного (ургентного) характера, и боль внизу живота, распространяющаяся на всю тазовую область. Акт мочеиспускания

также сопровождается болевыми ощущениями: жжением, режками в области уретры. Со временем у многих пациентов уменьшается емкость мочевого пузыря вследствие фиброзных изменений его стенки. Хроническая кровопотеря приводит к анемизации больного, что проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, бледностью кожи, а при тяжелой степени — появлением одышки, тахикардии, обморочных состояний.

На сегодняшний день доказано, что основным звеном в патогенезе хронического воспаления мочевого пузыря (геморрагического, интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря, рецидивирующих инфекций) является повреждение гликозаминогликанового слоя. В результате такого нарушения эпителиальные клетки подвергаются воздействию токсических компонентов мочи, что усугубляет деструктивный процесс в слизистой оболочке.

В ходе поиска эффективных средств лечения хронического воспаления мочевого пузыря большинство специалистов пришли к выводу, что оптимальным методом являются внутривезикарные

инстилляций медикаментов, способствующих восстановлению внутреннего слоя слизистой оболочки. На основании анализа информации об эффективности различных методов профилактики и лечения интерстициального цистита либо ГЦ многими учеными сделан вывод, что с позиций доказательной медицины наиболее обоснованным является внутривезикулярное введение гиалуроновой кислоты [1-3].

Гиалуроновая кислота — наиболее важный компонент межклеточного матрикса, существенная составляющая гликозаминогликанового слоя и тот защитный барьер уротелия, который способствует предотвращению воспалительного процесса мочевого пузыря. Интравезикальные инстилляций гиалуроновой кислоты рекомендованы Европейской ассоциацией урологов для лечения синдрома болезненного мочевого пузыря (степень рекомендаций В). При этом отмечено, что эффективность такого применения сохраняется в течение длительного периода (уровень доказательности 2b) [4].

Эффект гиалуроновой кислоты в терапии ГЦ доказан в ряде исследований. Так, M. Miodosky et al. (2007) продемонстрировали, что гиалуроновая кислота оказывает быстрый положительный эффект в устранении гематурии, болевого синдрома и снижении частоты мочеиспусканий [5]. M. Sommariva et al. (2010) показали, что внутривезикулярное введение препарата обуславливает значительное ослабление симптомов цистита, индуцированного химио- и радиотерапией [2]. Основываясь на результатах этих и других исследований, эксперты Британской ассоциации урологической хирургии (BAUS) рекомендуют интравезикальное применение гиалуроновой кислоты для профилактики и лечения ГЦ у онкологических больных [6].

Целью проведенного нами исследования являлась оценка эффективности внутривезикулярного введения гиалуроновой кислоты в купировании симптомов ГЦ, индуцированного лучевой терапией.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 18 пациентов (14 мужчин и 4 женщины), у которых ГЦ развился после проведения лучевой терапии по поводу рака простаты (n = 10) и прямой кишки (n = 8). ГЦ определялся по наличию гематурии после исключения других

причин кровотечения (например нефролитиаза, микротравм и/или бактериальных инфекций нижних мочевых путей). Средний возраст обследованных — 59 лет (от 46 до 74 лет).

Всем больным в предварительно опорожненный мочевой пузырь по катетеру Фолея вводили 80 мг гиалуроната натрия в виде 50 мл 0,16% раствора Инстиллана (компания «Юрия-Фарм», Украина). На катетер накладывали зажим на 30-45 мин до появления у пациентов позыва к мочеиспусканию, после чего катетер извлекали, и пациенты опорожнялись мочевой пузырь самостоятельно. Инстилляций проводились еженедельно в течение первого месяца лечения и ежемесячно в течение последующих двух месяцев — всего шесть процедур.

Определяли наличие гематурии, частоту мочеиспусканий и интенсивность болевых ощущений (по визуальной аналоговой шкале, VAS) до и после курса терапии. Длительность сохранения эффекта лечения исследовали через 6 и 12 мес.

Ответ на терапию оценивали следующим образом. Первоначальный эффект определяли как уменьшение клинических проявлений; полную ремиссию — как исчезновение всех симптомов; прекращение выделения сгустков крови при сохранении гематурии трактовали как частичный ответ на терапию.

Результаты

Все 18 пациентов завершили исследование. Побочных эффектов внутривезикулярного введения гиалуроновой кислоты ни в одном случае не выявлено. Результаты исследования представлены в таблице.

Улучшение состояния в целом наблюдалось у всех больных в ходе проведения интравезикальных инстилляций. Через 6 мес после завершения процедур у 15 (87,5%) пациентов отмечена полная ремиссия. Анализ эффективности лечения через 12 мес показал, что у 14 (77%) больных сохранялась полная ремиссия, а еще у 4 (23,3%) — частичный ответ на терапию.

Постепенное уменьшение дизурических явлений, что определялось как снижение частоты ургентных мочеиспусканий, и ослабление тазовой боли отмечено в течение курса терапии. При этом положительный эффект удерживался на протяжении всего периода наблюдения. Уровень снижения

Таблица. Динамика проявлений ГЦ после курса интравезикальной терапии гиалуроновой кислотой

Клинический признак	Исходные данные	Период после курса терапии	
		6 мес	12 мес
Купирование симптомов (n)			
– частичный ответ		3	4
– полная ремиссия		15	14
Частота мочеиспусканий (раз/сут)	10,4±1,8	7,5±0,9	8,9±1,4
Интенсивность боли (баллы по шкале VAS)	2,75±2,24	1,88±1,41	1,44±1,36

частоты мочеиспусканий (раз в сутки) через 6 и 12 мес после терапии по сравнению с исходным составил $-2,9 \pm 1,7$ и $-1,5 \pm 1,4$ соответственно. Количество баллов оценки интенсивности болевых ощущений по шкале VAS уменьшилось на $0,88 \pm 1,41$ через 6 мес и на $1,31 \pm 1,3$ через 12 мес.

Побочных реакций у пациентов на протяжении всего курса лечения не обнаружено.

Обсуждение

На сегодняшний день лечение ГЦ, возникающего вследствие лучевой терапии по поводу онкологической патологии тазовых органов, представляет сложную задачу. Ввиду отсутствия хорошо организованных контролируемых исследований, сравнивающих современные терапевтические опции, не могут быть разработаны основанные на доказательствах рекомендации. Согласно имеющимся публикациям, после применения большинства современных методов терапии этого заболевания часто наблюдаются рецидивы и осложнения [7]. В соответствии с результатами систематического обзора, авторы которого сравнивали эффективность нескольких способов лечения ГЦ (применение месны, натрия пентозана полисульфата, орошения мочевого пузыря), наиболее обоснованным является внутривезикулярное введение гиалуроновой кислоты в качестве как профилактической, так и терапевтической меры [1].

Гиалуроновая кислота является гликозаминогликаном, входящим в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей, и одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, значительно влияющим на пролиферацию и миграцию клеток.

Гиалуроновая кислота обладает рядом положительных эффектов:

- подавление образования иммунных комплексов;
- угнетение миграции лейкоцитов;
- регуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток;
- усиление заживления соединительной ткани и т.п.

Эти свойства обуславливают ее профилактическое действие.

Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность применения гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря [2, 3, 5, 8]. В то же время проблема рациональной эффективной терапии ГЦ изучена недостаточно. M.L. Sommariva et al. [2] провели проспективное исследование с участием 69 больных циститом, развившимся после химио- и радиотерапии по поводу рака простаты. Все пациенты получали интравезикальные инстилляци

симптомов. Исчезновение боли, императивных позывов к мочеиспусканию и увеличение емкости мочевого пузыря отмечено через 4 нед. Тем не менее с учетом вероятности развития рецидивов при раннем прекращении лечения курс терапии продолжен еще на 4 нед даже у пациентов с полной ремиссией. В целом у 67 (97%) больных наблюдалось полное купирование дизурии и боли. В двух случаях неэффективности терапии таковая была обусловлена низким комплаенсом. Отмечено увеличение средней емкости мочевого пузыря в группах пациентов с циститом как после химиотерапии, так и после лучевой терапии. Побочных реакций введения гиалуроната натрия в обеих группах не наблюдалось.

В исследовании M. Miodosky et al. [5] интравезикальные инстилляци гиалуроновой кислоты применены у семи пациентов с ГЦ, осложнившим проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Процедуры проводились один раз в день в среднем в течение 3 дней (от 2 до 7). У четырех пациентов ответ на терапию получен на протяжении этого срока, остальным курс лечения продлен еще на 7 дней. Купирование симптомов цистита достигнуто у шести больных в среднем через 3,5 дня. В течение 12 дней у пяти пациентов развилась полная ремиссия, у одного — частичный ответ, еще у одного больного эффекта лечения гиалуроновой кислотой не отмечено. Локальных и системных побочных эффектов применения препарата не зафиксировано. Авторами исследования сделан вывод, что гиалуроновая кислота оказывает быстрый положительный эффект в устранении гематурии, боли и снижении частоты мочеиспусканий.

В проведенном нами исследовании в качестве протектора межклеточного матрикса уротелия мочевого пузыря использовался отечественный препарат Инстиллан — гель гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. В результате также продемонстрировано успешное устранение симптомов ГЦ. На протяжении периода наблюдения до 12 мес эффект терапии — полная ремиссия или частичный ответ сохранялся у 94% пациентов, которые отмечали значительно более низкую по сравнению с исходной частоту мочеиспусканий, а также снижение выраженности болевого синдрома.

Выводы

Интравезикальные инстилляци гиалуроновой кислоты являются эффективной опцией лечения пациентов с ГЦ, индуцированным лучевой терапией. В результате применения препарата Инстиллан значительно уменьшается кровоточивость стенки мочевого пузыря, снижаются интенсивность тазовой боли и частота ургентных мочеиспусканий при отсутствии побочных реакций. Положительный эффект терапии сохраняется по меньшей мере в течение 12 мес.

Список использованной литературы

1. Payne H., Adamson A., Bahl A. et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges // BJU Int. 2013; 112 (7): 885-897.
2. Sommariva M.L., Sandri S.D., Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis // Minerva Urol Nefrol. 2010; 62 (2): 145-150.
3. 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.
4. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J., Cottrell A., Dinis-Oliveira P. et al. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2014.
5. Miodosky M., Abdul-Hai A., Tsigotis P. et al. Treatment of post-hematopoietic stem cell transplantation hemorrhagic cystitis with intravesicular sodium hyaluronate. Bone Marrow Transplant 2006; 38: 507-511.
6. Thompson A., Adamson A., Bahl A., Borwell J. et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. British Association of Urological Surgeons // Journal of Clinical Urology 2014; vol. 7, no. 1: 25-35.
7. Denton A.S., Clarke N.W., Maher E.J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis // Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD001773.
8. Pecker R., Fall M. Treatment guidelines for classic and non-ulcer interstitial cystitis // Int. Urogynecol J. Pelvic Floor Dysfunct. 2000; 11: 23-32.

Застосування гіалуронової кислоти — ефективна опція лікування геморагічного циститу

С.П. Пасечніков, В.Н. Шило

Геморагічний цистит — запальне захворювання сечового міхура зі складною етіологією. Частота

розвитку даної патології істотно зростає у зв'язку зі збільшенням кількості пацієнтів, у яких застосовується променева терапія з приводу злоякісних новоутворень органів малого таза. Розробка раціонального лікування геморагічного циститу являє складну проблему. З огляду на патогенетичну основу захворювання, припускається, що оптимальні методи терапії повинні бути спрямовані на відновлення глікозаміногліканового шару слизової оболонки сечового міхура.

У статті представлено результати дослідження ефективності застосування інтравезикальних інстиляцій гіалуронової кислоти в терапії геморагічного циститу.

Ключові слова: геморагічний цистит, гіалуронова кислота, променева терапія.

Intravesical hyaluronic acid — effective option in the treatment of hemorrhagic cystitis

S.P. Pasechnikov, V.N. Shilo

Hemorrhagic cystitis — an inflammatory disease of the bladder with a complex etiology. The frequency of this pathology has increased substantially due to the increase in the number of patients undergoing radiation therapy for malignant neoplasms of the pelvic organs. The development of rational treatment of hemorrhagic cystitis is a difficult problem. Given the pathogenetic basis of disease, it is assumed that the optimal methods of treatment should be aimed at the regeneration of glycosaminoglycan mucosal layer of the bladder. The article presents the results of a study of effectiveness of intravesical instillation of hyaluronic acid in the treatment of hemorrhagic cystitis.

Keywords: hemorrhagic cystitis, hyaluronic acid, radiotherapy.

[P]

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Министерство здравоохранения Украины
Национальная академия медицинских наук Украины
Ассоциация сексологов и андрологов Украины
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»
Украинский институт сексологии и андрологии
Уважаемые коллеги!

Доводим до вашего сведения, что **19-20 мая 2016 г. в Киеве** состоится научно-практическая конференция сексологов и андрологов Украины «**Актуальные вопросы современной сексологии и андрологии**».

Вопросы для обсуждения:

- новое в сексологии и андрологии;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение;
- возрастной андрогенный дефицит;
- иммуноандрология;

- урологические заболевания и половая функция;
- женская сексология.

Материалы конференции будут опубликованы в журнале «Здоровье мужчины» (см. требования к публикациям).

Адрес оргкомитета:

04053 г. Киев, ул. В. Винниченко
(Ю. Коцюбинского), 9А
профессор Горпинченко Игорь Иванович
тел.: 486 50 54; e-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Оргкомитет