

Интравезикальная инстилляция гиалуроновой кислоты для лечения рецидивирующих циститов у женщин: предварительное наблюдение

Risi O¹, Manica M², Andretta E³

ГИПОТЕЗА / ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В литературе рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП) определяются как 3 эпизода инфекций мочевыводящих путей за последние 12 месяцев или как 2 эпизода за последние 6 месяцев. Факторы риска рецидива ИМП – генетические и поведенческие. В Италии регистрируют 6 миллионов случаев ИМП в год.

Среди основных причин хронического или рецидивирующего цистита может быть изменение переходного эпителия, который является настоящим защитным барьером. Нормальный эпителий мочевого пузыря (уротелий) покрыт образованной гликозаминогликанами (ГАГ) защитной пленкой. После первого инфицирования этот барьер повреждается и бактерии могут проникать в уротелий, тем самым вызывая воспалительные процессы, которые являются причиной хронического или рецидивирующего цистита. Кроме того, длительное воспаление изменяет чувствительность молекулярных рецепторов в соседних нервных тканях, что затрудняет лечение длительного болевого синдрома.

Поведенческие факторы, связанные с рецидивирующими ИМП, включают половую активность, с более высокой частотой у женщин, которые используют спермициды, частоту половых контактов, использование спермицидов, возраст на момент первого эпизода ИМП и наличие в анамнезе ИМП у матери, что свидетельствует о роли генетических факторов и/или долговременного воздействия окружающей среды.

После менопаузы факторами риска, тесно связанными с рецидивирующими ИМП, являются пролапс мочевого пузыря, недержание мочи и остаточная моча (ОМ) после мочеиспускания.

Различные клинические исследования показывают, что гиалуроновая кислота способна восстанавливать защитную функцию переходного эпителия, существенно способствуя уменьшению воспаления, снижению частоты рецидивов ИМП, а также изменению выраженности и устранению симптомов.

Гиалуроновую кислоту можно применять интравезикально (через катетер) или перорально. Интравезикальную гиалуроновую кислоту можно использовать отдельно или в сочетании с хондроитином сульфатом; она безболезненна, ее нужно удерживать в мочевом пузыре от 30 минут до 2 часов, и она выводится с мочой. Инстилляцию выполняют один раз в неделю в течение 8 недель, а затем – ежемесячно. Особых противопоказаний они не имеют.

Протокол Европейской ассоциации урологов показывает, что эндовезикальные инстилляци гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата используются для восполнения гликозаминогликанового слоя (ГАГ) при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита, а также для профилактики рецидивов ИМП. Обзор 27 клинических исследований показал, что для оценки пользы

этого типа терапии необходимо срочно провести масштабные исследования; поэтому на данном этапе невозможно получить общие рекомендации.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИНСТИЛАН состоит из гиалуроновой кислоты, стерильного 0,16% раствора для интравезикальной ирригации объемом 50 мл, гиалуроната натрия 80 мг (высокомолекулярная масса 2 кДа).

В нашей работе мы хотим оценить способность Инстилана уменьшать частоту рецидива ИМП и ее симптомы без побочных эффектов.

Мы провели исследование с участием 12 женщин, средний возраст которых составлял 54 года (диапазон 35–78 лет). Они имели симптомы раздражения мочевого пузыря по меньшей мере в течение 8 месяцев и сначала получали неотложное лечение, затем циклы терапии нитрофурантоином или фосфомицином, что было неэффективным. У всех пациентов симптомы имели постоянный характер, частота мочеиспускания составляла не менее 8 раз в сутки.

Мы оценивали аналогичные показатели в контрольной группе из 10 женщин, средний возраст 48 лет (диапазон 37–75 лет), которые получали фосфомицин 3 г один раз в неделю в течение 2 месяцев.

Первичная конечная точка: снижение частоты ИМП в течение 3 месяцев.

Вторичные конечные точки: изменение частоты эпизодов мочеиспускания, стандарты безопасности, нежелательные явления, уменьшение количества остаточной мочи (ОМ).

Мы выполняли 1 инстилляцию препарата Инстилан в неделю в течение 8 недель.

Пациенты были проинформированы о целях и особенностях процедуры. Они подписали информированное согласие.

После опорожнения мочевого пузыря пациент занимал лежащее положение. Мы вводили почти на всю длину 14-дюймовый катетер с автоматической смазкой, проверили наличие остаточной мочи.

Затем вводили Инстилан в мочевой пузырь через катетер.

Пациенты находились в положении лежа в течение 5 минут после процедуры, после чего они могли возвращаться домой, но должны были удерживать мочеиспускание по меньшей мере в течение 2 часов.

Пациенты заполняли дневник мочеиспускания за 3 дня до первой и последней инстилляции.

В начале и в конце терапии проводили бактериальный посев мочи.

Нежелательные явления оценивали во время каждого визита.

Наличие ОМ оценивали с помощью стандартного УЗИ или экстемпорального сканирования мочевого пузыря во время первого и последнего визита.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В конце лечения 10 пациентов отметили удовлетворенность и клиническое улучшение, через 3 месяца у них наблюдался отрицательный результат бактериального посева. У 2 пациентов произошел рецидив ИМП (клебсиела и кишечная палочка).

Гематурии или других системных эффектов не наблюдалось. О побочных эффектах не сообщалось (только один случай начальной странгурии).

Сообщалось о значительном улучшении вместимости мочевого пузыря.

Показатель GCI был положительный в 70% случаев.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интравезикальная инстилляция гиалуроновой кислоты восстанавливает слой ГАГ на поверхности уротелия и, таким образом, предотвращает бактериальную адгезию. Небольшой метаанализ (4 исследования, 143 пациента) по эффективности интравезикальной гиалуроновой кислоты как возможного лечения рецидива ИМП показал многообещающие результаты.

Авторы обзора, опубликованного в BMJ, пришли к выводу, что, учитывая доказательства, антибиотикопрофилактика остается золотым стандартом в предотвращении рецидивов ИМП у женщин. Однако учитывая растущую проблему антибиотикорезистентности, исследование альтернативных методов лечения ведется очень активно как пациентами, так и врачами, и, в ожидании получения большего количества доказательств эффективности этих альтернативных методов лечения, у отдельно взятого пациента можно оценить применение профилактического средства, не являющегося антибиотиком, особенно у тех пациентов, которые страдают аллергией или не желают принимать антибиотики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивирующие ИМП являются распространенными заболеваниями. Диагноз рецидивирующие ИМП должен быть подтвержден бактериологическим исследованием мочи. Визуализация или уретроцистоскопия не требуются в качестве рутинных исследований из-за их низкой диагностической способности. Однако их следует проводить без промедления в атипичных случаях при подозрении на камни в почках, обструкцию исходного отверстия мочевого пузыря, интерстициальный цистит или уртелиальное новообразование.

Для профилактики рецидива ИМП было предложено много подходов, включая нефармакологические методы лечения, такие как мочеиспускание непосредственно после полового акта, чернично-клюквенный сок, регулярно применяемая антибиотикотерапия, посткоитальная профилактика у сексуально активных женщин.

Значительной помощью при цистите является гиалуроновая кислота – препарат второй линии после обычной антибиотикотерапии. Это позволяет восстановить внутреннюю оболочку мочевого пузыря, устраняя воспаление. В случае цистита защитный барьер мочевого пузыря изменяется, и бактерии агрессивно прикрепляются к стенке мочевого пузыря.

Гиалуроновая кислота является защитным средством при поражениях стенки мочевого пузыря бактериями, прикрепляющимися к ней.

Это делает уротелиальный слой более устойчивым к проникновению бактерий. В случае рецидивирующих ИМП с reinфекцией целью является не столько устранение бактериальной нагрузки, сколько уменьшение симптомов.

Гиалуроновая кислота работает как защитный барьер, поскольку регулирует клеточную подвижность и пролиферацию, создает опорную структуру для закрепления клеток, регулирует поток воды на поверхности клеток, предотвращает проникновение вирусов и бактерий в клетку, устраняет свободные радикалы (антиоксидантное действие) и регулирует иммунную и воспалительную реакцию.

Несмотря на ограниченное количество пациентов, наш опыт применения интравезикального средства Инстилан был положительным, пациенты были довольны. Методология проста и практически не имеет побочных эффектов.

Однако для получения статистически значимых данных необходимо провести многоцентровое исследование по сравнению с плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

Ciani O, Arendsen E, Romancik M, Lunik R, Costantini E, Di Biase M, Morgia G, Fragalà E, Roman T, Bernat M, Guazzoni G, Tarricone R, Lazzeri M. Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open*. 2016 Mar 31;6(3).