

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

# Практичні аспекти застосування Інстілану — сучасного протектора слизової оболонки сечового міхура



Е.О. Стаховський



М.В. Чепурнатий

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, променевий 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].

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

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

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

Таблиця 5. Середні показники даних урофлоуметричного дослідження

Термін контролю	Група Інстілану			Контрольна група			
	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

Таблиця 2. Структура захворюваності досліджуваних

Діагноз	Кількість випадків, n (%)
Променевий цистит	14 (38%)
Рак сечового міхура	16 (43%)
Інтерстиціальний цистит	7 (18%)

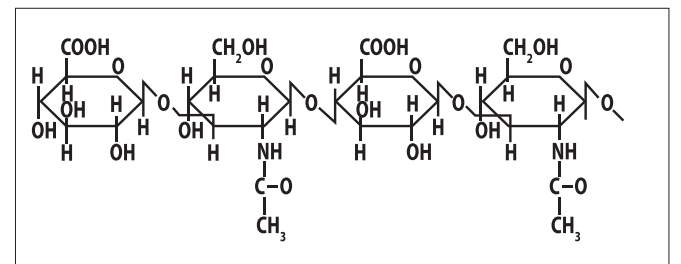


Рис. 1. Фрагмент структури гіалуронової кислоти

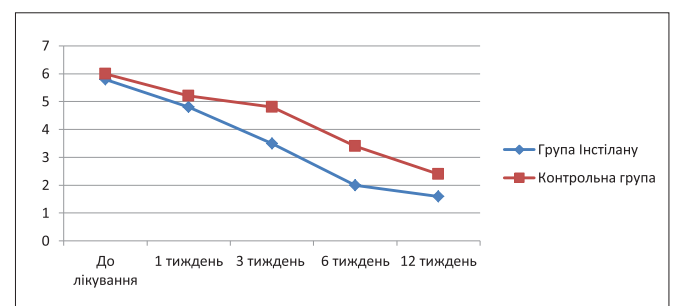


Рис. 2. Середня частота ноктурії у досліджуваних групах

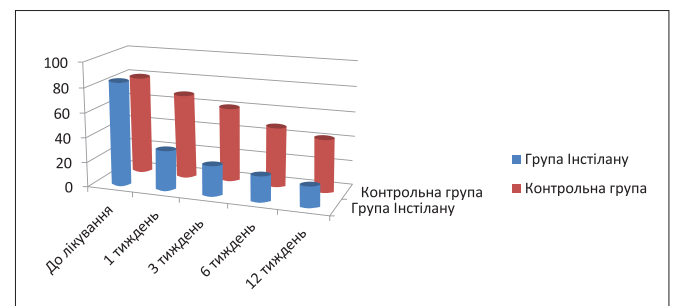


Рис. 3. Порівняльна оцінка визначення залишкової сечі

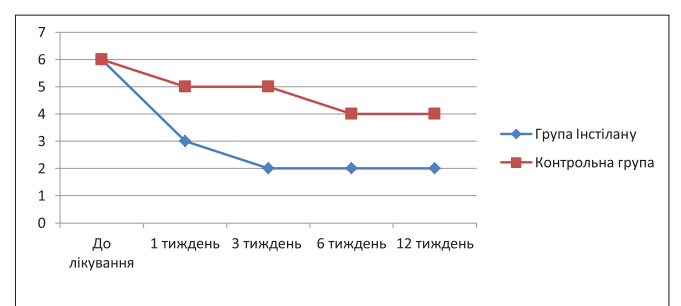


Рис. 4. Індекс якості життя хворих (L)

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

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

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. Меуер та J.W. Palmer, які виділили цю речовину зі склоподібного тіла ока. Назва походить від грецького *hyalos* – «склоподібний» та «уронова кислота» [11].

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, спондиліоз, періартрит) [4], косметології та косметичній хірургії (у вигляді внутрішньошкірних ін'єкцій) [6], стоматології (лікування гінгівіту), пульмонології (лікування астми) [7], урології (лікування циститу, міхурово-сечовідного рефлюксу) [8-10].

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

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 протизапальну 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 раком сечового міхура – 43% (табл. 2).

Було проведено розподіл пацієнтів за патологічними станами, що отримали внутрішньоміхурово Інстілан. 3 приволи променевого циститу 6 хворих отримали 6 щотижневих внутрішньоміхурових введень, 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).

Середня частота сечовипускання за добу у хворих, що отримали Інстілан, знизилася з 12,4 до 7,8 разів порівняно з контрольною групою: з 12,8 до 10,4 мікції за добу протягом 3 міс дослідження. Найбільш виражене зменшення дизуричних проявів відбулося протягом 1-6-го тижнів лікування (табл. 4).

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 разів порівняно з контрольною групою: з 9,8 до 6,6 мікції 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 разів) порівняно з контрольною групою хворих – на 60% (з 6 до 2,4) (рис. 2).

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 мікції різко збільшився протягом перших 3 тижнів лікування (табл. 5).

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).

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).

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.

Список літератури знаходиться в редакції.

## ЗМІСТ

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Лейкемоидная реакция и аутокринный рост рака мочевого пузыря,**

**индуцированный паранеопластической продукцией**

**гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, –**

**потенциальный неопластический маркер:**

**клинический случай и обзор литературы**

A.K. Loknath Kumar, M. Teeka Satyan, J. Holzbeierlein и др. .... 8-9

**Жидкая биопсия опухоли: за пределами классической гистологии**

A.A. Ковалев. .... 32-34

### УРОЛОГІЯ

**Практичні аспекти застосування Інстілану – сучасного протектора**

**слизової оболонки сечового міхура**

E.O. Стаховський, M.B. Чепурнатий. .... 6-7

**Консервативная терапия в лечении больных**

**урологического профиля**

C.П. Пасечников, С.Н. Шамраев, В.И. Зайцев и др. .... 12-13

**Погляд на проблему вибору базового антибіотика**

**при лікуванні уrogenітального хламідіозу**

I.C. Миронюк. .... 14-15

**Создание урологической школы Донбасса.**

**К 85-летию юбилею ДонНМУ им. М. Горького**

P.C. Серняк. .... 18-21

**Современные тенденции в лечении урологических больных**

P.B. Бахчиев, E.I. Лукинук, H. van der Poel и др. .... 22-24

**Применение фосфомицина в лечении инфекций**

**мочевыводящих путей. .... 25**

**Урогенитальный микоплазмоз и хламидиоз –**

**молчаливая угроза репродуктивному здоровью человека**

M.P. Анфилова. .... 31

**Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей**

**с позиций доказательной медицины**

G.H. Дранник. .... 35

**Антибиотикотерапия инфекций мочевых путей:**

**место цефиксима в комплексном лечении. .... 37**

**Европейское руководство по ведению баланопостита 2013 года:**

**аспекты лабораторной диагностики**

O.B. Рыкова. .... 41-42

### НЕФРОЛОГІЯ

**Поширеність хронічної хвороби нирок VД стадії**

**у світі та в Україні**

I.O. Дудар, B.I. Паламар, E.K. Красюк та ін. .... 10-11

**Ефективність Канефрону Н у комплексному лікуванні**

**субклінічної подагричної нефропатії**

C.I. Сміян, M.B. Франчук. .... 16-17

**Обзор рекомендаций KDIGO 2013**

**(Инициативы по улучшению глобальных исходов**

**заболеваний почек) по лечению волчаночного нефрита. .... 26-30**

### АНДРОЛОГІЯ

**Аспекты применения уроселективных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов**

**у пациентов с инфравезикальной обструкцией. .... 3**

**Сексуальная реабилитация онкологических пациентов,**

**перенесших хирургические вмешательства**

**на органах репродуктивной системы**

I.I. Горпинченко. .... 4-5