

М. Ладзери

# Инстилляции экзогенных гликозаминогликанов в ведении хронических заболеваний мочевого пузыря: обновленные доказательства

**Одна из главных задач врача состоит в том, чтобы предоставлять безопасное и эффективное лечение пациентам в зависимости от их потребностей. Острый и хронический цистит, вызванный бактериальными, химическими или физическими ирритантами, остается значимой проблемой для урологов, гинекологов и других специалистов. Особые трудности возникают в ведении пациентов с мочепузырным болевым синдромом (МБС) и интерстициальным циститом (ИЦ) при отсутствии доказанной мочевой инфекции или другой патологии. Патофизиология острого и хронического цистита, МБС и ИЦ является сложной и до конца не изученной. Тем не менее существует консенсус, что ключевым звеном в развитии этих состояний выступают нарушение целостности эпителия (уротелия) и/или дефект его гликозаминогликанового компонента. Каскад патологических событий начинается с повреждения гликозамингликанов (ГАГ), которое при персистенции может вызывать хроническое повреждение уротелия или нейрогенное воспаление. Быстрое восстановление ГАГ-слоя с целью прерывания цикла воспаления и гиперсенситизации является основой лечения хронического цистита и МБС/ИЦ.**

## Патофизиология повреждения ГАГ

На раннем этапе повреждения ГАГ-слоя могут быть обусловлены различными причинами. Аутоиммунные заболевания, хронические бактериальные инфекции, химические агенты, противоопухолевые препараты (циклофосфамид, БЦЖ) и облучение могут разрушать ГАГ уротелия. Повреждение этого «щита», в свою очередь, приводит к потере барьерной функции и проникновению нормальных (ионы  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ) и патологических (метаболиты цитотоксических препаратов, другие токсические субстанции) непосредственно в субэпителиальные слои мочевого пузыря. Эта инфильтрация через дефект ГАГ может вызывать воспаление или препятствовать заживлению поврежденных уротелиальных клеток и восстановлению ГАГ-слоя с формированием порочного круга. Кроме того, активируются немиелинизированные С-волокна в субуротелии, содержащие пептиды (субстанцию Р, нейрокинины А и В, брадикинин и пептид, связанный с геном кальцитонина, — CGRP) и селективно чувствительные к капсаицину. Эти волокна являются первичными афферентами, однако также могут играть роль в регуляции нижних мочевых путей посредством афферентной активности. Афферентная функция, опосредуемая высвобождением нейропептидов центральными окончаниями, принимает участие в работе рефлекса мочеиспускания, ощущении боли и активации висцерального рефлекса. Афферентная функция за счет высвобождения субстанции Р, CGRP и тахикининов регулирует сокращения гладких мышц, миграцию иммунных клеток, дегрануляцию тучных клеток и нейрогенное воспаление. Немиелинизированные сенсорные С-волокна обеспечивают котрансмиссию (когда аксоны высвобождают более одного нейротрансмиттера на каждый потенциал действия), локальную нейромодуляцию, а также пластичность нервной системы во время эмбрионального развития, старения, хронического воспаления и при травме спинного мозга. Активация сенсорных волокон вследствие дефекта ГАГ, приводящая к обратному току ирритантов к подслизистой оболочке, является первичным патофизиологическим механизмом учащенного мочеиспускания при хроническом цистите.

Если дефект ГАГ персистирует, хроническая стимуляция субуротелиальных тканей может вызывать висцеральную гиперчувствительность ноцицепторов мочевого пузыря. Нейрональная гиперчувствительность, то есть преувеличенное, ненормальное ощущение нормальных стимулов, клинически проявляется аллодинией — возникновением боли в ответ на неболевые стимулы (например, при опорожнении мочевого пузыря) и гипералгией — повышенным

ощущением боли в ответ на незначительные болевые стимулы (например, высокоинтенсивная боль при легком воспалении). При этих состояниях центральная нервная система получает повышенную афферентную нагрузку от периферических окончаний мочевого пузыря. Эта нагрузка, в свою очередь, запускает центральные механизмы, усиливающие и поддерживающие эффект периферических сенсорных сигналов, что в итоге вызывает молекулярные изменения в периферических органах, спинном и головном мозге. Установлено, что изменения плотности нейропептидов в сенсорных нервах развиваются за период 5–7 дней и что этим изменениям предшествует активация ряда транскрипционных факторов. Изменения уровней факторов транскрипции *c-jun* и *Ost-2*, наблюдающиеся на ранних этапах воспаления, стимулируют рост нервов. Ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B), присутствующий в индуцибельной форме в эукариотических клетках, активируется воспалительными медиаторами и принимает участие в развитии гиперчувствительности. Прямым последствием вышеуказанных изменений является повышение синтеза и высвобождения нейропептидов на уровне мочевого пузыря и центральной нервной системы. Клинически это проявляется хронической болью, учащенным мочеиспусканием, ноктурией и urgentными позывами, персистирующим нейрогенным воспалением и селективной экспрессией генов (например, *c-fos*). В сером веществе задних рогов спинного мозга наблюдаются спраутинг нервов и увеличение количества краниокаудальных и латеро-латеральных синапсов, что также способствует гиперчувствительности.

В соответствии с вышеприведенными данными раннее восстановление ГАГ-слоя путем инстилляций экзогенных ГАГ за счет ряда механизмов (ингибирование адгезии иммунных комплексов к полиморфноядерным клеткам, ингибирование миграции и агрегации лейкоцитов, регуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, ускорение заживления соединительной ткани и др.) может прерывать порочный круг и предотвращать прогрессирование хронического воспаления мочевого пузыря. В качестве экзогенных ГАГ применяются гиалуроновая кислота (ГК), хондроитинсульфат (ХС), гепарин и пентосанполисульфат. Наибольшая доказательная база накоплена для ГК и ее комбинации с ХС.

## Клиническая доказательная база Инфекции мочевых путей

На протяжении жизни каждая вторая женщина испытывает по крайней мере один эпизод инфекции мочевых путей (ИМП), при этом в 20–50% таких случаев в течение

6 мес развивается рецидив. В США у 15% женщин ИМП наблюдаются не менее одного раза в год. У мужчин в возрасте от 17 до 79 лет заболеваемость ИМП составляет 2,2% в год. Симптомы ИМП, особенно при рецидивной инфекции, оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни, трудоспособность, физическое и эмоциональное функционирование, общий уровень энергии, сексуальные и социальные отношения и здоровье в целом.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU, 2015) первоочередной целью лечения ИМП является эрадикация инфекции путем назначения антимикробных препаратов, таких как левофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофурантоин, цефаклор, цефалексин, фосфомоцицил и др. Недостатки данного подхода включают риск побочных эффектов и повышение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Несмотря на наличие высокоэффективных антимикробных агентов, ИМП остаются значимой терапевтической проблемой. Ключевую роль в инициации, развитии, персистенции и рецидиве ИМП играют взаимоотношения между макроорганизмом и уропатогенами. Со стороны уропатогенов выступают такие факторы, как адгезины, системы сидерофоров, липополисахариды, биопленки, токсины, аутопереносимые капсулы, жгутики и фимбрии, метаболические свойства, уреазы, патогеномика и др. В свою очередь, макроорганизм противопоставляет данным факторам защитные механизмы, обеспечивающие естественную резистентность к бактериальной колонизации, — регулярное опорожнение мочевого пузыря, pH и осмоляльность мочи, не поддерживающие рост бактерий, а также уротелиальные ГАГ, формирующие физический барьер. Кроме того, ГАГ обладают гидрофобными свойствами, что делает внутреннюю стенку мочевого пузыря непроницаемой для содержимого мочи.

Изначально экзогенные ГАГ изучались у пациентов с МБС/ИЦ, у которых другие методы лечения были неэффективными. В серии последующих исследований была продемонстрирована результативность ГАГ в профилактике рецидивных ИМП у пациентов, имевших по крайней мере 3 эпизода бактериального цистита за последний год.

В ранних наблюдательных исследованиях было установлено, что экзогенная интравезикальная ГК значительно уменьшает рецидивы ИМП (Constantinides et al., 2004; Lirovac et al., 2007). Эти данные стали основанием для проведения проспективного исследования эффектов ГАГ у пациентов с рецидивами ИМП (Damiano et al., 2011). В этом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании

пациенты получали ГАГ (4 внутривезикальные инстилляции с интервалом 4 нед, затем 5 инстилляций с интервалом 1 мес) или плацебо на протяжении 12 мес. По сравнению с группой плацебо в группе ГАГ наблюдались значительное снижение частоты рецидивов ИМП (87 vs 10%;  $p < 0,05$ ) и общего количества рецидивов с 6-го по 12-й месяц лечения, увеличение времени до первого рецидива (53 vs 185 дней;  $p < 0,05$ ) и улучшение качества жизни. Симптомы (тазовая боль, urgentные позывы и частота мочеиспускания) также уменьшались значительно более выраженно в группе ГАГ ( $p < 0,001$ ).

De Vita и соавт. (2010) сравнивали экзогенные интравезикальные ГАГ и антибиотикопрофилактику у женщин с рекуррентными ИМП. После 12 мес наблюдения интравезикальная терапия значительно снижала частоту рецидивов ИМП и улучшала другие показатели. В частности, терапия ГАГ продемонстрировала преимущество по количеству рецидивов (1 vs 2,3;  $p = 0,02$ ), среднему количеству мочеиспусканий за 3 дня (17,8 vs 24,2;  $p = 0,04$ ), симптомам по визуальной аналоговой шкале (боль 1,6 vs 7,8;  $p < 0,001$ ), оценке по шкале тазовой боли, urgentности и частоты мочеиспусканий PUF (11,2 vs 19,6;  $p < 0,001$ ), качеству жизни по шкале KHQ (11,2 vs 19,6;  $p < 0,001$ ) и максимальной цистометрической емкости (380 vs 229 мл;  $p < 0,001$ ). Как и в работе Damiano и соавт., переносимость ГАГ была хорошей, серьезные побочные эффекты не регистрировались.

Cicione и соавт. (2014) оценивали эффективность интравезикальных инстилляций ГАГ в качестве неантибиотического подхода к профилактике рецидивов ИМП у женщин, наблюдавшихся в 7 европейских клиниках. После 12 мес терапии частота эпизодов ИМП снизилась с  $4,13 \pm 1,14$  до  $0,44 \pm 0,50$  в год ( $p = 0,01$ ), время до первого рецидива увеличилось с  $94,8 \pm 25,1$  до  $178,4 \pm 37,3$  дня ( $p = 0,01$ ). Также имели место уменьшение симптомов и улучшение качества жизни.

Таким образом, интравезикальная терапия, направленная на восстановление ГАГ-слоя мочевого пузыря, является перспективной неантибиотической стратегией профилактики рецидивов ИМП.

## Мочепузырный болевой синдром / интерстициальный цистит

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU, 2015) экзогенная интравезикальная ГАГ-заместительная терапия улучшает целостность и функцию мочевого пузыря и является терапевтической опцией у пациентов с МБС/ИЦ, особенно в отсутствие ответа на другое лечение.

В 1996 г. Morales и соавт. наблюдали полный или частичный ответ на инстилляции ГАГ у 71% пациентов с МБС/ИЦ после 1 года терапии. В исследовании Engelhardt

и соавт. (2011) у 50% пациентов после инстилляций ГК была достигнута полная ремиссия симптомов со стороны мочевого пузыря; высокая эффективность ГК сохранялась на протяжении 5 лет без применения других методов лечения.

В открытом 12-месячном исследовании у пациентов с МБС/ИЦ Steinhoff и соавт. (2002) изучали эффективность экзогенных ГАГ (4 инстилляций с интервалом 1 нед, затем ежесмычно). Частота ответа (уменьшение симптомов) составила 67%.

Porcu и соавт. (2012) оценивали эффективность интравезикальных ГАГ у пациентов с МБС/ИЦ. После завершения курса лечения отмечены значительное уменьшение боли, urgency, количества мочеиспусканий в день, улучшение среднего объема мочеиспускания, индекса симптомов ИЦ ICSI и балла опросника PUF. Эти результаты были подтверждены в исследовании Cervigni и соавт. (2012), в котором 12-месячная интравезикальная ГАГ-терапия у пациентов с МБС/ИЦ обеспечила длительный (в течение  $\geq 3$  лет) профилактический эффект в отношении симптомов и улучшение качества жизни.

В другом исследовании Cervigni и соавт. (2014) сравнили эффективность двух препаратов ГАГ (ГК + ХС vs диметилсульфоксид), назначаемых в виде внутривезикальных инстилляций пациентам с МБС/ИЦ. Препарат, содержащий ГК и ХС, обеспечивал значительно большее уменьшение симптомов и ассоциировался с меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с диметилсульфоксидом.

Несмотря на некоторые ограничения, результаты вышеуказанных исследований подтвердили роль интравезикальных инстилляций ГАГ (ГК в виде монотерапии и в комбинации с ХС) в качестве эффективного и безопасного метода лечения МБС/ИЦ.

#### Химический и лучевой цистит

Химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) могут вызывать как острый, так и хронический цистит. Для ХТ- и ЛТ-индуцированного цистита характерны симптомы наполнения и гематурия; первичным триггером предположительно является повреждение ГАГ-слоя уротелия. С целью профилактики и лечения данного состояния широко используется заместительная терапия ГАГ.

В исследовании Shao и соавт. (2012) пациентов, получающих ЛТ по поводу гинекологических злокачественных новообразований, рандомизировали для получения инстилляций ГК или гипербарической кислородотерапии. Оба метода лечения одинаково эффективно уменьшали гематурию, боль и частоту мочеиспускания через 6 и 12 мес, при этом ГК в большей степени снижала частоту мочеиспусканий через 12 мес.

В проспективном исследовании Sommariva и соавт. (2014) изучали эффекты интравезикальной ГАГ-терапии у пациентов с поздним симптомным лучевым циститом. Пациенты с тяжелой гематурией получали инстилляцию ГАГ по следующей схеме: 5 дней в неделю в 1-й месяц, 3 дня в неделю во 2-й месяц, 2 дня в неделю в 3-й месяц, 1 день в неделю с 4-го по 6-й месяц, каждые 2 нед в 7-й и 8-й месяцы, каждые 3 нед в 9-й и 10-й месяцы и 1-2 раза в месяц в оставшийся период терапии (общая продолжительность лечения – 12 мес). Исходно средняя функциональная емкость мочевого пузыря составляла 66,9 мл. Через 3 мес этот показатель увеличился до 101,9 мл, через 12 мес – до 174,4 мл ( $p < 0,05$ ). Частота мочеиспусканий уменьшилась с исходных 14,6 р/сут до 10,5 и 8,8 р/сут через 3 и 12 мес лечения соответственно. Значительное улучшение после 3 и 12 мес терапии также наблюдалось в отношении качества жизни, которое оценивалось по опросникам EQ-5D и EQ-5D VAS.

Giannessi и соавт. (2014) наблюдали группу мужчин с циститом и ноктурией, связанными с постлучевой болью в мочевом пузыре. Авторы пришли к выводу, что внутривезикальные

инстилляций ГАГ эффективны в уменьшении ноктурии, частоты urgentных позывов и боли при постлучевом МБС.

Интравезикальная терапия вакциной БЦЖ считается эффективной в снижении частоты рецидивов и прогрессирования рака мочевого пузыря без мышечной инвазии. В то же время этот метод ассоциируется с выраженными локальными побочными эффектами, в частности с химическим циститом, не отвечающим на традиционное лечение.

Imperatore и соавт. (2014) оценивали эффективность инстилляций ГК + ХС у пациентов с тяжелым БЦЖ-индуцированным циститом. На протяжении всех 12 нед терапии наблюдались значительное и прогрессирующее уменьшение боли, urgentных позывов, частоты мочеиспусканий за 24 ч и увеличение среднего объема мочеиспускания. Авторы пришли к выводу, что интравезикальные инстилляций ГАГ являются эффективной стратегией ведения

рефрактерного БЦЖ-индуцированного химического цистита.

Наконец, Torazio и соавт. (2014) установили, что назначение ГК может снижать побочные эффекты БЦЖ. В этом исследовании пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска рандомизировали для интравезикальной терапии БЦЖ или БЦЖ в комбинации с ГК. В группе комбинированного лечения зафиксированы значительное уменьшение боли, частоты мочеиспусканий и улучшение оценки по международной шкале простатических симптомов (IPSS).

#### Выводы

На сегодня доказано, что нарушение уротелиального барьера может вызывать или усугублять различные хронические заболевания МП, такие как МБС/ИЦ, рецидивные ИМП, химический и радиационный цистит. Эти различные нозологии, в прошлом считавшиеся отдельными заболеваниями, в настоящее время рассматриваются как

состояния с единым патофизиологическим элементом – дисфункцией уротелия с ассоциированным повреждением ГАГ-слоя.

В соответствии с этим постулатом был разработан новый подход к ведению вышеуказанных заболеваний, основанный на восстановлении ГАГ. В клинических исследованиях интравезикальная инстиляция ГК и/или ХС в качестве ГАГ-заместительной терапии продемонстрировала высокую эффективность при ИМП и МБС/ИЦ. Важнейшим преимуществом такого лечения является исключительно благоприятный профиль безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Lazzeri M., Hurler R., Casale P. et al. Managing chronic bladder diseases with the administration of exogenous glycosaminoglycans: an update on the evidence. Ther Adv Urol 2016; 8 (2): 91-99.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

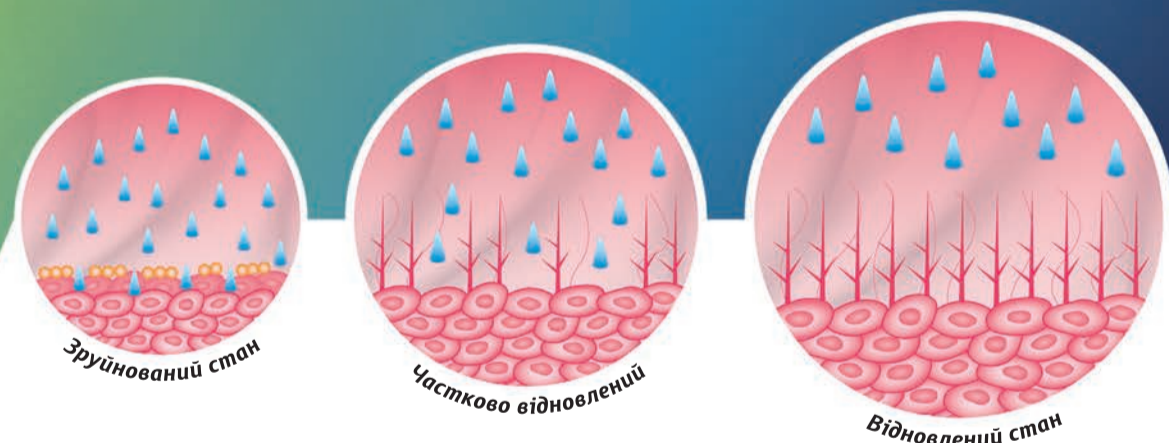


# INSTYLAN

## ІНСТІЛАН

розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення

## Природне відновлення бар'єрної функції сечового міхура



- ▼ відновлює та захищає пошкоджений глікозаміноглікановий шар слизової оболонки сечового міхура;
- ▼ прискорює регенерацію пошкодженого уротелію;
- ▼ знижує подразнення сечового міхура та сприяє ліквідації больового синдрому;
- ▼ сприяє нормалізації сечовипускання.



Скорочена інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення INSTYLAN (Інстілан) – розчин стерильний на основі гіалуронової кислоти для інтравезикального введення. Склад: Гіалуронат натрію – 80 мг, Фосфатний буфер pH 7,3 – до 50 мл. Показання до застосування: Розчин призначено для тимчасового захисту та відновлення слизової оболонки сечового міхура при різних маніпуляціях (уретро-цистоскопія, променева терапія та інше). Хронічний/рецидивний цистит, променевий цистит, інтерстиціальний цистит, гіперактивний сечовий міхур, затримка сечі або утворення пухлин, що викликані циститом. Протипоказання: Підвищена чутливість до компонента. Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми. Діти. Спосіб застосування та дози: INSTYLAN призначений для інстиляції в сечовий міхур, яку повинен виконувати лікар, що має спеціальну підготовку, у спеціально обладнаному приміщенні, з дотриманням всіх правил асептики. INSTYLAN вводиться внутрішньоміхурово, 1 раз на тиждень. Курс складає від 4-х до 12-ти інстиляцій. Перед застосуванням температура пакету повинна бути не менше 20°C. Перед введенням INSTYLAN слід спорожнити сечовий міхур. INSTYLAN вводиться в порожнину сечового міхура за допомогою урологічного катетера на строк від 30-ти хвилин до 2-х годин. РС МОЗ УКРАЇНИ № 13660/2014 від 16.10.2014