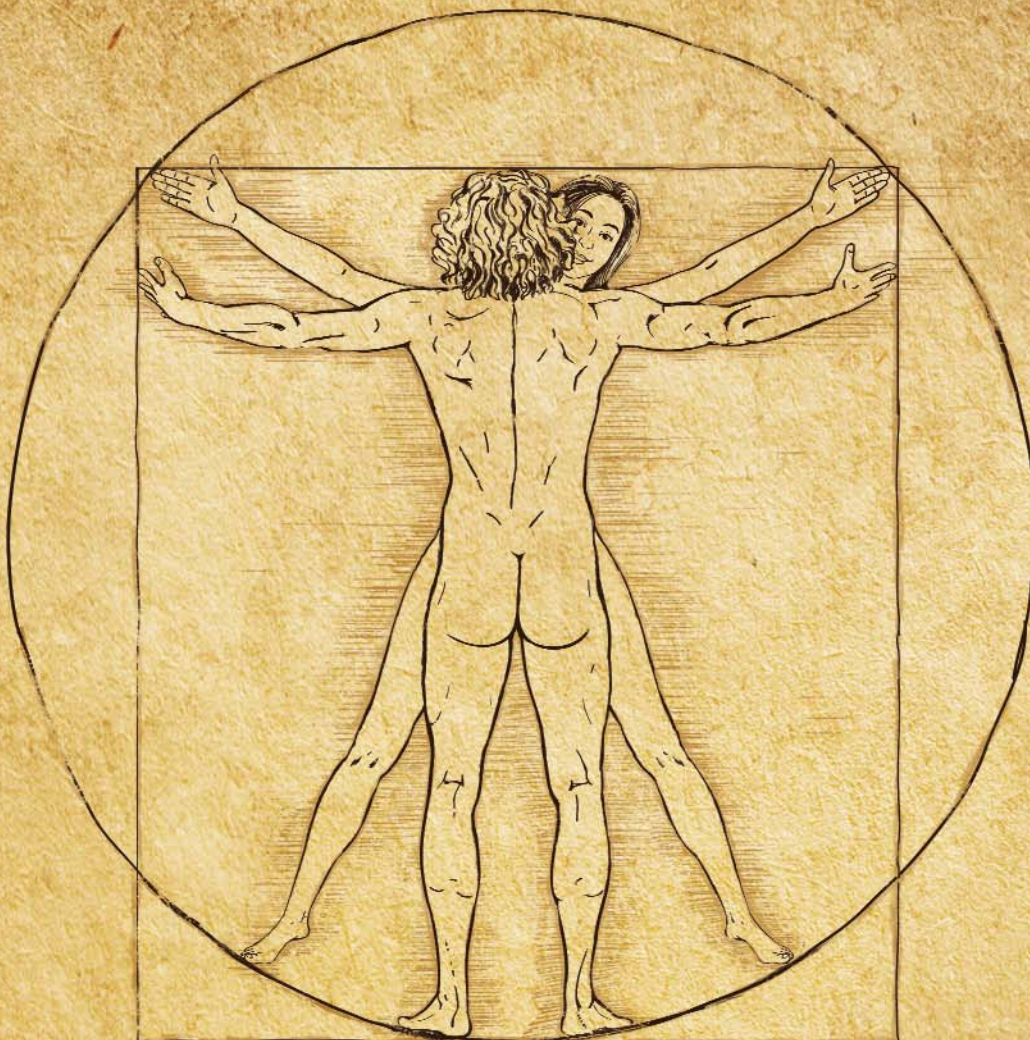






МУЖСКАЯ СИЛА ЭРЕКСЕЗИЛА®

Краткая инструкция по применению препарата Эрексезил® (силденафил).

Торговое название препарата: Эрексезил®. Международное непатентованное название: силденафил. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав на 1 таблетку: действующее вещество: силденафила цитрат 35,12/70,24/140,48 мг (соответствует силденафилу 25/50/100мг). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции - ФДЭ 5-ингибитор. Показания к применению: Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: Повышенная чувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Совместное применение с другими лекарственными средствами (ЛС) для лечения нарушений эрекции. Безопасность и эффективность силденафила в подобных комбинациях не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у детей до 18 лет. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у женщин. С осторожностью: ограничениями к применению являются: повышенная склонность к кровотечениям, обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные за последние 6 мес инфаркт миокарда, инсульт или угрожающие жизни аритмии. Побочное действие: головная боль, вазодилатация, головокружение, нарушение зрения, диспепсия. Способ применения и дозы: Препарат следует принимать внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. Рег. номер: ЛП-002461.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Реклама

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РМЖ

№ 8, 2016

105066, г. Москва,

Спартаковская ул., д. 16, стр. 1

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свиштушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 20000 экз. Заказ № 21371

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

УРОЛОГИЯ

**Репродуктивные нарушения у мужчин
позднего отцовского возраста**

С.И. Гамидов, А.Ю. Попова,
Р.И. Овчинников, С.Г. Гаджиев

474

**Современная стратегия лекарственной терапии
метастатического и кастрационно-резистентного рака
предстательной железы**

А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, А.Д. Цыбульский,
С.В. Фастовец, И.Б. Кравцов

476

**Роль оценки циркулирующих опухолевых клеток
при раке простаты: диагностика
и динамическое наблюдение**

А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, А.Д. Цыбульский,
С.В. Фастовец, И.Б. Кравцов, Т.К. Исаев

480

**Обзор применения силденафила в лечении эректильной
дисфункции при любой сочетанной патологии**

Л.Ю. Моргунов

488

**Современные направления хирургического лечения
осложнений первичной уретропластики при гипоспадии**

С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников,
А.Ю. Попова, Р.Д. Дусмухамедов

491

Наблюдение из практики:

лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза

Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть, К.М. Мосякова

495

ХИРУРГИЯ

**Особенности лечения и профилактики
остеоартрита в молодом возрасте**

М.А. Страхов, Н.В. Загородний,
А.В. Скорогляд, Г.Д. Лазишвили, Т.Г. Гаев

498

**Возможности антиоксидантной терапии
при зрительном напряжении у практикующих хирургов**

М.А. Захарова

505

**Новые подходы в лечении гнойно-воспалительных
процессов кожи и подкожной клетчатки**

Н.Е. Ахтямова

508

**Влияние терапии трансдермальной формой
глюкозамина сульфата на качество жизни
пациентов с остеоартрозом коленного сустава
(результаты открытого многоцентрового
наблюдательного исследования)**

А.В. Джоджуа, Н.М. Яковлева, Ю.М. Стойко,
Е.О. Воронцова, В.С. Каратеев, М.А. Болотников

512

**Современные аспекты лечения пациентов
с острым тромбофлебитом поверхностных вен
нижних конечностей**

А.В. Черняков

518

**Парадоксы современной диагностики: случай
хирургического лечения гигантской непаразитарной
кисты печени**

А.В. Голиков, В.Ф. Зубарев,
Т.В. Афанасьева, А.С. Климкин

522

**Клинический случай диагностики рака
поджелудочной железы**

Ю.С. Винник, Е.В. Серова, А.В. Бобкова,
Н.И. Цедрик, А.А. Цедрик, Е.В. Репина, О.А. Бабкина

525

Репродуктивные нарушения у мужчин позднего отцовского возраста

Профессор **С.И. Гамидов**^{1,2}, к.м.н. **А.Ю. Попова**^{1,2},
к.м.н. **Р.И. Овчинников**¹, **С.Г. Гаджиев**³

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

³ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Гаджиев С.Г. Репродуктивные нарушения у мужчин позднего отцовского возраста // РМЖ. 2016. № 8. С. 474–475.

Бесплодие, по данным ВОЗ, занимает пятое место (после алкоголизма, депрессии, травм и нарушения зрения) среди заболеваний у населения в возрасте до 60 лет [1]. Мужское бесплодие (МБ) – это неспособность достичь клинической беременности после 12 или более месяцев регулярных, незащищенных половых актов, что часто связано с нарушением генеративной функции яичек [ВОЗ, 2009] и проявляется ухудшением показателей спермограммы [2]. Распространенность данного заболевания достаточно высока и затрагивает около 15% супружеских пар в популяции [3, 4]. Мужской фактор является причиной бесплодного брака практически в 50% случаев [5, 6] как в сочетанном, так и в изолированном виде [4]. В России частота первичного бесплодия составляет от 2,0 до 2,99%, вторичного бесплодия – более 13% в популяции. К сожалению, за последние 20 лет выявляемость МБ увеличилась с 30 до 50% от общего числа бесплодий, и, по различным прогнозам, к 2014–2019 гг. МБ вырастет на 6,6% [7], что отрицательно повлияет на демографическую ситуацию. С 1980 г. рождаемость от пожилых мужчин выросла на 30% [8]. Возраст мужчины может сильно влиять на репродуктивную способность [9–11]. По мнению многих авторов, изучающих изменения мужского гаметогенеза в разных возрастных группах, ухудшение качества спермограммы обусловлено возрастными особенностями.

Цель работы – анализ современных литературных данных о влиянии возраста мужчин на репродуктивный потенциал.

Анализ литературы показывает, что возраст как важный фактор риска МБ приобрел самостоятельное клиническое значение [10, 12–16], старение представлено как многосложный и многомерный процесс [14, 16–19], важной характеристикой которого служат показатели спермы [20–22]. Увеличение возраста может негативно влиять в первую очередь на структуру и функцию яичек [18], изменение значений репродуктивных половых гормонов [23], качество спермы [20, 24–26], часто сопровождается снижением активности и нарушением морфологии сперматозоидов у пожилых мужчин [27, 28]. Увеличению возраста сопутствуют повреждение целостности ДНК спермы [29, 30], укорочение теломер [31, 32], повышение частоты *de novo* мутаций в половых клетках [27], изменения в структуре хромосом [30], эпигенетические факторы [28].

Одним из важных патогенетических звеньев мужских репродуктивных заболеваний, с одной стороны, является дефицит мужских половых гормонов [33]. С другой стороны, у части здоровых пожилых мужчин с высокой продукцией тестостерона снижение репродуктивных показателей объясняется теми или иными заболеваниями

в пожилом возрасте. Также в нескольких исследованиях показано, что избыточная масса тела может быть связана с ухудшением качества спермы [34]. Значительное число исследований, посвященных возрастным изменениям у мужчин, доказывают связь МБ с соматическим здоровьем мужчин позднего возраста. Многие авторы подтвердили, что показатели спермограммы пациентов среднего возраста (52–68 лет) ухудшаются под влиянием общего состояния здоровья [35, 36]. Помимо выраженной соматической отягощенности, имеет значение низкая приверженность лечению, работа на производстве с тяжелыми условиями труда, злоупотребление алкоголем и табаком, а также более высокая смертность и инвалидизация мужского населения [37]. В этой связи качество спермы рассматривается как фундаментальный биологический маркер мужского здоровья, особенно в условиях роста числа зачатий и рождений от отцов старшего возраста [29].

В последнее время активно изучается влияние возраста мужчин на геномные дефекты спермы, связанные, вероятно, с нарушением фрагментации ДНК, целостности хроматина, генными мутациями, аномальным числом хромосом. Мнения ученых относительно взаимосвязи степени фрагментации ДНК и возраста пациента неоднозначны [38, 39]. Сообщается, что в сравнении с возрастной группой моложе 30 лет у мужчин старше 45 лет фрагментация ДНК встречается в 2 раза чаще (15,2 против 32,0%). Уровни фрагментации ДНК в 30–35, 35–40 и 40–45 лет равняются 19,4, 20,1 и 26,4% соответственно [30]. В метаанализе 26 исследований с участием 10 220 пациентов авторы выявили негативную связь увеличения возраста мужчин с фрагментацией ДНК спермы [40]. Поврежденная ДНК спермы может влиять на качество эмбрионов, приводить к нарушению имплантации и снижению частоты наступления беременности [41]. Многие авторы полагают, что старение мужчины связано с ростом уровня фрагментации ДНК [42, 43].

Возраст мужчины на момент зачатия следует рассматривать как один из основных факторов, влияющих на изменение длины теломер [44]. Кроме того, длина теломер сокращается в связи с множеством возрастозависимых заболеваний и может рассматриваться как биомаркер старения и долголетия человека [45]. По мнению других авторов, частота встречаемости анеуплоидий эмбрионов не зависит от возраста мужчины [46, 47], напротив, она увеличивается с возрастом матери [48] и только в 10% случаев обусловлена возрастом отца [49]. Ввиду этого функциональные особенности спермы могут быть прогностическим фактором живорождения у пары в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [50]. При этом крити-

ческим возрастом мужчины, после которого количество анеуплоидных сперматозоидов и уровень фрагментации ДНК спермы начинают расти, считается возраст 35 лет, и это имеет важное клиническое значение [51].

Возрастные нарушения качества спермы приобретают особое значение для пар, использующих методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматических инъекций сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection ИКСИ) [52]. При изучении старшего репродуктивного возраста мужчин, вступивших в протокол ЭКО, одни авторы полагают, что возраст оказывает существенное влияние на исход ЭКО/ИКСИ и служит фактором неудач [53–55], другие оспаривают эту точку зрения [56, 57]. ВРТ становятся все более популярными, во всем мире растет число детей, рожденных от отцов старшего возраста [58]. По данным центров болезни, контроля и профилактики, в США в 2012 г. было зарегистрировано 3 952 841 родоразрешение, в которых младенцы родились от отцов позднего возраста: произошло увеличение рождаемости по сравнению с 2011 г. на 2% для отцов в возрасте 40–44 лет, на 4% – для отцов в возрасте 45–49 лет; процент родов от отцов старше 50 лет остался на прежнем уровне. С одной стороны, старший отцовский возраст не является специфическим фактором риска для беременности, т. к. его трудно отделить от влияния на беременность материнского возраста, но с другой стороны, проводимые исследования свидетельствуют о том, что частота бесплодия коррелирует с возрастом как женщин, так и мужчин [59]. Исследование репродуктивных возможностей мужчин выявило медленное старение и медленное воздействие репродуктивных нарушений на основные показатели мужской фертильности, это, в свою очередь, требует более детального изучения механизмов влияния возраста на вероятность зачатия, на аномалии хромосом, функциональные параметры спермы, а также на частоту половых актов у мужчин старшего возраста. Считается, что 35 лет – идеальный детородный возраст у мужчин, когда вырабатывается наибольшее количество качественных, способных к оплодотворению сперматозоидов. Возможно, тенденция снижения рождаемости и предрасположенности к генетическим рискам берет начало после 40 лет [14, 16, 58, 60], но пороговый эффект возрастает линейно, а не появляется в каком-то конкретном возрасте. При лечении бесплодия методами ВРТ и оценке риска заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования критический возраст мужчин установлен от 35 до 54 лет [61], т. е. репродуктивный возраст мужчины не играет решающей роли, если не превышает 60 лет [62], в отличие от возраста женщины. Возраст мужчины становится существенным фактором, когда возраст женщины достигает 35 лет и больше. По другим данным, критический возраст для мужской фертильности колеблется в диапазоне 35–68 лет [63].

Оценить влияние возраста мужчин на рождаемость чрезвычайно трудно, и оценка представляется спорной. В зарубежных исследованиях увеличение возраста мужчины-партнера рассматривается как причина потери беременности в паре [59], снижения частоты наступления беременности, увеличения времени, необходимого для зачатия [61], наследования аутосомно-доминантных заболеваний [62]. Продemonстрировано, что коэффициент рождаемости для мужчин в возрасте до 35 лет составил 38%, для мужчин 36–40 лет – 17%, для мужчин старше 40 лет – 7%, каждый дополнительный год отцовского возраста связан с 12% уменьшением шансов на успешное живорождение [64]. Многочисленные авторы изучили влияние отцовского возраста на исходы беременности у бесплодных пар, использующих донорские

яйцеклетки (ооциты). При анализе 1023 пар, выявили, что возраст мужчин старше 50 лет значительно влияет на исход беременности и частоту образования blastocysts [65]. В другом ретроспективном исследовании не обнаружили значительного влияния возраста мужчины на частоту наступления беременности или выкидышей (1412 циклов донорских ооцитов) [66], что подтверждено еще рядом работ [64, 67]. Данные исследования показывают, что в яйцеклетке есть механизмы, которые способны ремоделировать повреждение ДНК спермы, этот механизм восстановления поврежденной ДНК спермы был выявлен в наблюдениях за ооцитами доноров – молодых здоровых женщин [68].

Происходящий в мире рост рождаемости от отцов старшего возраста [69] может быть (независимо от возраста матери) связан со здоровьем потомства. Получены доказательства, что старший возраст родителей влияет на здоровье потомства в детстве и во взрослом состоянии, становится причиной развития различных синдромов [70] и заболеваний сложной этиологии (рак у детей) [13, 16], иммунных нарушений, пороков нервной системы и психики, сниженных познавательных способностей [71].

Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что в XXI в. возрастной фактор стал определяющим для МБ. Учитывая увеличение частоты МБ с возрастом, а также практическую потребность осмысления патогенетических механизмов его возникновения, причины МБ должны быть тщательно изучены для выяснения многих спорных аспектов, которыми изобилует научная литература [4]. Вместе с тем очевидно, что с увеличением возраста у мужчины уменьшается концентрация андрогенов, ухудшается качество спермы и соответственно увеличивается частота осложнений беременности [17, 19, 52, 58]. В этой связи изучение репродуктивных нарушений у мужчин разных возрастных групп является важным и необходимым для решения вопросов мужской фертильности и преодоления дискуссионных взглядов на возрастное МБ [8, 19, 30]. Исследование возрастной патозооспермии и других функциональных характеристик спермы – актуальное и перспективное научное направление, особенно в эру ВРТ.

Литература

1. World Health Organization. World Bank. World report on disability [Электронный ресурс]. 2011. Режим доступа: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/.
2. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen: Fifth Edition. Geneva: World Health Organization. 1-286. World Health Organization. 2014.
3. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // Hum Reprod Update. 2015 Mar.
4. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. Reproductive A unique view on male infertility around the globe Biology and Endocrinology. 2015. Vol. 13. C. 37.
5. Bronte A. Stone, Allyse Alex, Lawrence B. Werlin, Richard P. Marrs. Age thresholds for changes in semen parameters in men Fert and Ster/October. 2013. Vol. 100 (Issue 4). P. 952–958.
6. Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 33–44.
7. Beforeitsnews.com 2014.
8. Martin J.A., Hamilton B.E., Ventura S.J. et al. National Vital Statistics Reports. Births: Final Data for. 2009. Vol. 60(1). Nov. 2011. P. 50. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60_01.pdf (22 Jan. 2013, date last accessed).
9. Jacky Boivin, Laura Bunting, John A. Collins, Karl G. Nygren. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22(6). P. 1506–1512.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. А.Д. Цыбульский,
к.м.н. С.В. Фастовец, к.м.н. И.Б. Кравцов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы // РМЖ. 2016. № 8. С. 476–479.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее часто встречаемой форм злокачественных новообразований у мужчин. В структуре всех онкологических заболеваний РПЖ составляет 15%. В 2012 г. всего в мире было диагностировано примерно 1 111 200 новых случаев заболевания [1]. Начиная с 1990-х годов широкое использование простатического специфического антигена (ПСА) оказало значительное влияние как на показатели заболеваемости, так и на раннюю диагностику РПЖ. В большинстве случаев лечение локализованных форм РПЖ характеризуется благоприятными показателями 10-летней выживаемости. Тем не менее у некоторых больных выявляются распространенные или метастатические формы заболевания на момент постановки диагноза или после проведения начальной терапии, что требует системного лечения, включая химиотерапию. Согласно наблюдениям, за период с 2004 по 2010 г. у 81% больных РПЖ в США были диагностированы локализованные или местно-распространенные формы заболевания, и только у 12 и 4% пациентов были выявлены соответственно регионарные и отдаленные метастазы [2]. Достижения в области клинических исследований привели к разработке нескольких стратегий ведения больных РПЖ. Целью данного обзора является обобщение текущих стандартов медицинской помощи при гормоночувствительных и кастрационно-резистентных формах рака предстательной железы (КРРПЖ) в свете появившихся новых лекарственных методов лечения.

В отличие от многих других злокачественных опухолей неoadъювантная и адъювантная химиотерапия не является утвержденным стандартом в лечении РПЖ. В течение последних двух десятилетий в качестве системной химиотерапии при метастатическом КРРПЖ (МКРРПЖ) были утверждены препараты таксанового ряда: доцетаксел и кабацитаксел. В 2015 г. в итоге систематического анализа данных всех имеющихся клинических исследований и публикаций на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) в Мадриде были опубликованы рекомендации для ведения пациентов с МКРРПЖ [3]. Основным препаратом для использования в качестве первой и второй линий лечения МКРРПЖ является доцетаксел. Американская ассоциация урологии (AUA) также рекомендует химиотерапевтическое лечение на основе доцетаксела, но, главным образом, в терапии симптоматического МКРРПЖ [4]. Митоксантрон же был рекомендован больным МКРРПЖ с удовлетворительным соматическим статусом, а также тем, кто по каким-либо причинам не имеет возможности получать доцетаксел. Химиотерапия, включающая митоксантрон, улучшает качество жизни больных, но не увеличивает показатели выживаемости.

Кастрационная терапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией обеспечивает значительный и устойчивый положительный клинический эффект у мужчин с локализованным и местно-распространенным РПЖ. У большинства же пациентов с метастатическим заболеванием, которые получают длительную андроген-депривационную терапию (АДТ), со временем развивается резистентность к гормональной терапии, как это происходит при большинстве гормонозависимых злокачественных опухолей. На сегодняшний день только два исследования оценили использование химиотерапии в качестве медикаментозной опции к дистанционной лучевой терапии. Однако в настоящее время практика показывает, что эта терапевтическая стратегия генерирует только неубедительные результаты в плане клинических исходов и дополнительной токсичности. В исследовании GETUG 12 было рандомизировано 413 пациентов с местно-распространенными формами РПЖ. Проводилась дистанционная лучевая терапия в сочетании с неoadъювантной АДТ и доцетакселем, эстрамустином и преднизолоном или только гормонолучевая терапия [5]. В исследовании не отмечалось статистически достоверной разницы в общей выживаемости (ОВ) при медиане наблюдения 7,6 года. В клиническом исследовании RTOG 99-02 оценили дополнительное преимущество комбинации паклитаксела, этопозида и эстрамустина в сочетании с долгосрочной гормональной и дистанционной лучевой терапией в сравнении с АДТ и лучевой терапией у 397 больных с высоким риском прогрессирования РПЖ. Исследование было прекращено досрочно из-за высокой частоты нежелательных явлений в виде тромбозомболических осложнений, а также проявлений гематологической и желудочно-кишечной токсичности. Таким образом, в настоящее время при неметастатической форме РПЖ химиотерапия не применяется и должна рассматриваться только в рамках клинических исследований [6].

Химиотерапия метастатического рака предстательной железы (мРПЖ)

У небольшого количества пациентов, даже при полноценном лечении, болезнь может прогрессировать вплоть до наступления мРПЖ. У больных с первично-диагностированным мРПЖ, как правило, болезнь является гормоночувствительной, и в лечении в качестве первой линии используется АДТ [7]. Тем не менее при больших объемах метастатического поражения дополнительное применение цитостатических препаратов таксанового ряда в сочетании с преднизолоном увеличивает показатели ОВ. В исследовании CHAARTED было рандомизировано 790 мужчин с лечебно-наивным, гормоночувстви-

тельным мРПЖ, из которых 65% имели большой объем метастатического поражения [8]. Одна группа больных получала комбинированную терапию: гормональными аналогами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона в сочетании с химиотерапией доцетакселом (6 циклов доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.). Вторая группа получала только АДТ. После 29 мес. наблюдения первые результаты показали значительное преимущество комбинированной терапии над кастрационной терапией относительно ОВ (медиана: 57,6 против 44,0 мес.; отношение рисков (ОР): 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,47–0,80). Ожидаются отдаленные итоги исследования, которые позволят более полноценно интерпретировать полученные на данном этапе результаты. Исследование III фазы GETUG 15 пыталось решить тот же вопрос, что и исследование CHAARTED. В общей сложности были рандомизированы 375 пациентов с кастрационно-чувствительным мРПЖ. В качестве терапии одна группа получала комбинированное лечение в объеме кастрационной терапии в сочетании с химиотерапией доцетакселом (9 циклов доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.). Вторая группа получала только АДТ. Разница между медианами ОВ в группах была статистически недостоверна (60,9 против 46,5 мес. соответственно; ОР: 0,9; 95% ДИ: 0,7–1,2) при продолжительности наблюдения 82,9 мес. [9]. В ходе дальнейшего наблюдения не выявлено достоверной разницы в ОВ в исследуемых группах больных (39,0 против 35,1 мес.; (ОР): 0,8; 95% ДИ: 0,6–1,2). Эти расхождения между двумя исследованиями можно частично объяснить различиями в обработке полученного материала. Но по-прежнему неясно, будет ли доцетаксел в последующем использоваться в системной терапии в подгруппе больных с кастрационно-чувствительным мРПЖ. Дальнейшие клинические данные из приведенных выше исследований, возможно, прольют свет на роль и место химио-гормональной терапии в лечении групп больных с неблагоприятным прогнозом мРПЖ.

Лечение метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ)

За последнее десятилетие были разработаны препараты с различными механизмами действия для лечения больных мКРРПЖ: абиратерона ацетат, энзалутамид, радий-223 и вакцина (сипулейцел-Т). Все вышеприведенные подходы, кроме сипулейцела-Т, показали улучшенные результаты в виде радиологического ответа со стороны костных метастазов. Все новые лекарственные агенты, в том числе сипулейцел-Т, показали достоверное увеличение ОВ и слабую связь между костными метастазами и выживаемостью. Тем не менее не получено никаких доказательств превосходства одного лечебного средства над другими. Кроме того, критерии включения пациентов в исследования отличались. Выбор терапии для мКРРПЖ четко не определен и зависит от степени распространенности метастатического заболевания, а именно количества метастазов, особенно висцеральных, симптомов, локализации опухолевых очагов и скорости прогрессирования заболевания, а также от профиля токсичности каждого препарата по отношению к побочным эффектам и степени выраженности сопутствующей патологии. Абиратерона ацетат и энзалутамид были оценены в лечении групп больных, ранее не получавших химиотерапию [10] и получавших химиотерапию доцетакселом. Оба препарата продемонстрировали активность в обоих клинических случаях [11, 12]. Терапия радием-223 использовалась для пациентов с обширным метастатическим поражением ко-

стей скелета с выраженной клинической симптоматикой без висцеральных метастазов [13].

Доцетаксел в химиотерапии метастатического кастрационно-наивного РПЖ

В химиотерапии мКРРПЖ первоначально использовалось лечение митоксантроном. В двух рандомизированных исследованиях, с использованием в схеме лечения митоксантрона, полученные результаты показали преимущество данной терапии над симптоматическим лечением мКРРПЖ [14]. В настоящее время роль митоксантрона является минимальной, если вообще присутствует. Доцетаксел (75 мг/м² 1 раз в 3 нед.) в сочетании с приемом преднизолона (5 мг 2 раза в сутки) в настоящее время считается «золотым стандартом» в терапии мКРРПЖ, требующего химиотерапевтического лечения [15]. Эти данные были получены в результате проведения рандомизированного клинического исследования TAX 327, в котором принимали участие 1006 больных мКРРПЖ. Использовались 2 схемы с доцетакселом: 75 мг/м² каждые 3 нед. и 30 мг/м² еженедельно, 3-я группа больных получала митоксантрон 12 мг/м² 1 раз в 3 нед. [16]. Во всех группах также использовалась сопутствующая терапия преднизолоном. При анализе ОВ в широком диапазоне пациентов терапия доцетакселом показала более успешные результаты в сравнении с терапией митоксантроном (19,2, и 16,3 мес. соответственно). ПСА-ответ был лучше в группе доцетаксела [17]. Однако в этом исследовании при 3-недельном режиме введения доцетаксела отмечалась более высокая частота нейтропении III и IV степени. Пациентам, которые плохо переносят доцетаксел в режиме 75 мг/м² каждые 3 нед., можно вводить его чаще, что наглядно показало рандомизированное исследование III фазы (NCT00255606), которое включало 361 пациента с мКРРПЖ [18]. В данном исследовании пациенты получили лечение в 2-х вариантах: доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед. и 50 мг/м² каждые 2 нед.

Ввиду низкой токсичности доцетаксела значительно реже развивались нейтропении III–IV степени и связанные с ней инфекционные осложнения, что давало возможность продлить лечение больных, не подвергая их перегрузкам. Вместе с тем этот вариант лечения не является стандартом. Также изучены возможности использования доцетаксела у пожилых людей либо в качестве стандартного режима при ECOG ≤1 или адаптированного режима при ECOG ≥2. У 175 пациентов в возрасте 75 лет и старше доцетаксел продемонстрировал дополнительные преимущества в ОВ до 15 мес. и средней выживаемости без прогрессирования до 7,4 мес [19]. Тем не менее недавние рекомендации Международного общества гериатрической онкологии подчеркнули необходимость индивидуального подбора терапии для каждого пациента, учитывая его состояние здоровья [20]. В исследовании III фазы SWOG 99-16 были изучены результаты терапии по 2-м схемам: митоксантроном в сочетании с глюкокортикостероидами и доцетакселом в сочетании с эстрамустином. Вторая схема лечения показала увеличение медианы ОВ на 2 мес. (15,6 и 17,5 мес. соответственно, p=0,02) [21]. Тем не менее сочетание доцетаксела с эстрамустином оказалось весьма токсичным, вследствие чего данная схема больше не используется в лечении мКРРПЖ. В ряде клинических исследований оценивались другие агенты в сочетании с доцетакселом и преднизолоном, например дазатиниб [22], бевацизумаб и афлиберцепт [23], но все эти комбинации не показали клинической эффективности. Относительно двух доступных на сегодняшний день таксанов клиническое испыта-

ние III фазы в настоящее время продолжается (исследование FIRSTANA, NCT01308567). Целью этого исследования является оценка и сравнение эффективности доцетаксела и 2-х разных дозировок кабазитаксела в качестве первой линии терапии у пациентов с мКРРПЖ [24]. В химиотерапии второй линии для лечения мКРРПЖ EAU не предлагает окончательной стратегии, но подчеркивает, что кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид и радий-223 могут быть эффективными в условиях прогрессии на фоне или после использования доцетаксела. Доцетаксел также может быть назначен повторно во второй линии химиотерапии мКРРПЖ после первой линии терапии доцетакселем у пациентов с рецидивным течением заболевания, по крайней мере, в течение 3-х месяцев после ее отмены. Но возникает вопрос, может ли доцетаксел на сегодня занимать это место – при наличии новых тенденций в лечении мКРРПЖ [25].

Кабазитаксел в качестве второй линии химиотерапии мКРРПЖ

Кабазитаксел – новый препарат таксанового ряда, который продемонстрировал важное клиническое противоопухолевое действие после прогрессии на фоне терапии доцетакселем. Как следствие, кабазитаксел утвержден в качестве второй линии терапии у больных мКРРПЖ, требующих продолжения химиотерапии в сочетании с преднизолоном [26]. Текущие рекомендации EAU и Американского общества клинической онкологии выделили кабазитаксел в качестве второй линии химиотерапии у больных мКРРПЖ, в случае прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела, с удовлетворительным соматическим статусом [27]. В исследовании TROPIC [28] была изучена стратегия лечения, в которой сравнивали эффективность терапии митоксантроном+преднизон со схемой кабазитаксел+преднизон у 755 мужчин с мКРРПЖ, прогрессирующим на фоне терапии доцетакселем. ОВ была достоверно выше в группе больных, принимавших кабазитаксел (медиана выживаемости: 15,1 и 12,7 мес. соответственно). Однако кабазитаксел показал высокую токсичность: у 82% больных отмечались нежелательные явления в виде нейтропении III степени и выше и у 47% – диарея вплоть до III степени. Эти побочные эффекты могут быть успешно управляемы и даже предотвращены, если пациент находится в окружении опытной врачебной команды [29]. Продолжающаяся III фаза клинических исследований (PROSELICA, NCT01308580), безусловно, предоставит дополнительные данные по эффективности, вариантам дозирования и безопасности использования кабазитаксела в сочетании с преднизолоном у больных мКРРПЖ, ранее получавших терапию доцетакселем [30]. Это рандомизированное открытое многоцентровое исследование оценивает возможности различных схем с применением кабазитаксела. Исследуется эффективность и безопасность препарата в дозах 20 и 25 мг/м² в сочетании с преднизолоном 10 мг в сутки.

Гормональная терапия новыми препаратами

Абиратерон является ингибитором биосинтеза андрогенов. В частности, абиратерон селективно подавляет активность фермента 17 α -гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17). Этот фермент экспрессируется и является необходимым для биосинтеза андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы. CYP17 катализирует превращение прегненолона и прогестерона путем 17 α -гидроксилирования и разрыва связи C17,20 в предшественники тестостерона: дегидроэпиандростерон и андростендион соответственно. Торможение активности CYP17 также сопровождается

усилением синтеза минералокортикоидов в надпочечниках. Абиратерон используется в сочетании с ежедневным приемом преднизолона 10 мг в сутки. Он продемонстрировал значительные преимущества в ОВ в ключевых исследованиях III фазы у больных мКРРПЖ [31]. У 1195 больных мКРРПЖ, получавших доцетаксел, абиратерон в сочетании с преднизолоном значительно улучшал ОВ, в сравнении с плацебо+преднизон (медиана: 15,8 против 11,2 мес.; ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,64–0,86), а также увеличивал время до прогрессирования по ПСА и радиологической прогрессии [32]. Сопоставимые результаты были получены в исследовании III фазы у 1088 хемо-наивных пациентов, которые были рандомизированы и получали абиратерон плюс преднизон или плацебо плюс преднизон [33]. При медиане наблюдения 49,2 мес. абиратерона ацетат продемонстрировал значительное увеличение ОВ (медиана: 34,7 против 30,3 мес.; ОР: 0,81; 95% ДИ: 0,70–0,93).

Энзалутамид является антагонистом рецептора андрогена и обладает максимальной аффинностью к андрогеновым рецепторам. Его сродство к рецептору андрогенов в несколько раз выше по сравнению с ранее доступными препаратами. Энзалутамид обладает тройным механизмом действия: блокирует связывание лигандсвязывающего домена андрогенового рецептора с активной формой тестостерона, тормозит транслокацию гормон-рецепторного комплекса из цитоплазмы в ядро клетки и препятствует транскрипционной активности этого комплекса в ядре опухолевой клетки. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AFFIRM 1199 пациентов, получавших доцетаксел, были рандомизированы для получения энзалутамида [34]. Медиана наблюдения составила 18,4 мес., были отмечены увеличение ОВ в группах энзалутамида в сравнении с плацебо (17,3 и 13,6 мес. соответственно), лучший радиологический ответ и положительная динамика по уровню ПСА. В исследовании III фазы (PREVAIL) оценили эффективность и безопасность энзалутамида у 1717 хемо-наивных пациентов с мКРРПЖ. Медиана ОВ была значительно выше в группе больных, принимавших энзалутамид, в сравнении с больными, получавшими плацебо. В связи с полученными данными, EMEA в октябре 2014 г. расширила показания для применения энзалутамида у хемо-наивных пациентов с мКРРПЖ [35]. Обновленные результаты были представлены на конгрессе EAU 2015 г. Общие результаты исследований показали увеличение ОВ (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,67–0,88; p=0,0002) в группах больных, получавших энзалутамид (35,3 мес. [95% ДИ 32,2 еще не достигнут]) по сравнению с плацебо (31,3 мес. [95% ДИ: 28,8–34,2]).

Другие химиотерапевтические стратегии за пределами первой и второй линии

Так как отсутствуют результаты исследований III фазы, на сегодняшний день нет второй линии для пациентов с прогрессирующим заболеванием на фоне терапии кабазитакселем, и методов лечения после неэффективности на фоне препаратов таксанового ряда. Стратегией лечения третьей линии для таких пациентов может стать терапия с применением платиносодержащих препаратов, таких как карбоплатин, в сочетании с доцетакселем (Ross RW et al., 2008) или паклитакселем [36]. Во II фазе клинических исследований обе схемы дали, хотя скромные, но дополнительные преимущества: медиана ОВ составила 12,4 и 9,9 мес. соответственно. В трех исследованиях II фазы также оценивали терапию оксалиплатином у больных с мКРРПЖ в комбинации с 5-фторурацилом [37], капецитабином [38] и пеметрексе-

дом [39]. Медиана ОВ составила 11,4, 5,5 и 11,9 мес. соответственно, показатели токсичности – невысокие. Цисплатин также оценивали в комбинации с преднизолоном у 25 мужчин, у которых была отмечена прогрессия заболевания на фоне доцетаксела. У 23% пациентов с измеримыми метастатическими очагами был получен частичный ответ (медиана выживаемости без прогрессирования заболевания: 6 мес.; ОВ: 55 нед.) [40].

Новые агенты в текущих клинических исследованиях

Новые негормональные методы лечения, которые в настоящее время проходят клинические испытания, включают новые виды иммунотерапии, например зарегистрированный FDA метод вакцинотерапии с использованием противоопухолевой вакцины сипулейцел-Т [41]. Проствак – это вакцина, в которой используют специальные виды вирусов в качестве векторов доставки антигена ПСА с тремя молекулами-стимуляторами напрямую в раковые клетки. Векторы вируса активируют иммунный ответ на антиген ПСА, направляющий работу иммунной системы на атаку раковых клеток [42]. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом – иммуноглобулином G4 (IgG4), который блокирует взаимодействие между клеточными рецепторами PD-1, PD-L1 и PD-L2, ингибируя пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов [43]. Малые молекулы ингибиторов, такие как кустирсен [44], который представляет собой сложный фрагмент ДНК, блокирующий рецепторы раковых клеток и тем самым понижающий их сопротивляемость к антираковым препаратам, также исследуется для того, чтобы расширить терапевтический арсенал в лечении больных мКРПЖ.

Заключение

В отличие от многих других злокачественных опухолей мКРПЖ привлекает к себе особое внимание исследователей по всему миру. Это связано с тем, что патогенез и механизмы развития кастрационно-резистентности многообразны и недостаточно изучены, а многие ключевые открытия в этом направлении, сделанные в последние десятилетия, все еще не удовлетворяют существующие потребности. В то время как абиратерона ацетат и энзалутамид были впервые оценены в качестве препаратов второй линии после прогрессии заболевания при применении доцетаксела, недавние клинические исследования показали значительно лучшие значения ОВ и хорошие профили безопасности при использовании данных препаратов в лечении хемо-наивных больных с мКРПЖ. Кроме того, с учетом результатов исследования CHAARTED показания к химиотерапии могут быть применены к гормон-наивным пациентам с мРПЖ. Таким образом, комбинированная терапия доцетакселом и АДТ вполне может бросить вызов существующей парадигме лечения. В настоящее время сложилась некоторая неопределенность в отношении оптимальной лекарственной стратегии, т. к. результаты ранее проведенных клинических исследований зачастую противоречивы. Долгосрочные итоги этих исследований дадут более определенное представление о роли химиотерапии в лечении РПЖ, а также помогут уточнить генеральную стратегию лечения пациентов с мРПЖ.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. <http://globocan.iarc.fr>. 10 April 2015.
2. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER stat fact sheets: prostate cancer. <http://seer.cancer.gov/>. 10 April 2015.

3. Mottet N et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2015. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>. 19 April 2015.
4. Cookson MS et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline // J Urol. 2013. Vol. 190(2). P. 429–438.
5. Fizazi K. et al. Docetaxel-estramustine in localized high-risk prostate cancer: results of the French Genitourinary Tumor Group GETUG 12 phase III trial // J Clin Oncol. 2014. Vol. 32.5s (suppl; abstr 5005).
6. Heidenreich A. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer // Eur Urol. 2014. Vol. 65(2). P. 467–479.
7. Attard G. et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial // Eur Urol. 2014. Vol. 66(5). P. 799–802.
8. Sweeney C. et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial // J Clin Oncol. 2014. Vol. 32. 5s(suppl; abstr LBA2).
9. Gravis G. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial // J Clin Oncol. 2015. Vol. 33. (suppl 7; abstr 140).
10. Rathkopf D.E. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302) // Eur Urol. 2014. Vol. 66(5). P. 815–825.
11. Fizazi K. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13(10). P. 983–992.
12. Scher H.I. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // New Engl J Med. 2012. Vol. 367(13). P. 1187–1197.
13. Parker C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // N Engl J Med. 2013. Vol. 369(3). P. 213–223.
14. Kantoff P.W. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study // J Clin Oncol. 1999. Vol. 17(8). P. 2506–2513.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. 2006. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta101>. 10 April 2015.
16. Tannock I.F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // N Engl J Med. 2004. Vol. 351(15). P. 1502–1512.
17. Berthold D.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J Clin Oncol. 2008. Vol. 26(2). P. 242–245.
18. Kellokumpu-Lehtinen P.L. et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. 14(2). P. 117–119.
19. Italiano A. et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer // Eur Urol. 2009. Vol. 55(6). P. 1368–1375.
20. Droz J.P. et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15(9). P. 404–414.
21. Petrylak D.P. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // N Engl J Med. 2004. Vol. 351(15). P. 1513–1520.
22. Araujo J.C. et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14(13). P. 1307–1316.
23. Tannock I.F. et al. Afibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14(8). P. 760–768.
24. Sanofi. Cabazitaxel versus docetaxel both with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (FIRSTANA). Clinical trial: NCT01308567. 2015. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01308567?term=NCT01308567&rank=1>. 3 December 2014.
25. Ansari J. et al. Role of second-line systemic treatment post-docetaxel in metastatic castrate-resistant prostate cancer- current strategies and future directions // Anticancer Agents Med Chem. 2011. Vol. 11(3). P. 296–306.
26. Sanofi. JEV TANA (cabazitaxel) package insert. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023tbl.pdf. 10 April 2015.
27. Basch E. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline // J Clin Oncol. 2014. 32(30). P. 3436–3448.
28. Bahl A. et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial // Ann Oncol. 2013. Vol. 24(9). P. 2402–2408.
29. Heidenreich A. et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme // Eur J Cancer. 2014. Vol. 50(6). P. 1090–1099.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль оценки циркулирующих опухолевых клеток при раке простаты: диагностика и динамическое наблюдение

Профессор **А.Ю. Павлов**, к.м.н. **Р.А. Гафанов**, к.м.н. **А.Д. Цыбульский**, к.м.н. **С.В. Фастовец**, к.м.н. **И.Б. Кравцов**, **Т.К. Исаев**

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Роль оценки циркулирующих опухолевых клеток при раке простаты: диагностика и динамическое наблюдение // РМЖ. 2016. № 8. С. 480–487.

Введение

Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и вторым по причине смерти от рака у мужчин в США. Радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия проводятся мужчинам с локализованным и местно-распространенным РПЖ, а андроген-депривационная терапия (АДТ) представляет собой одну из составляющих в лечении местно-распространенного, рецидивирующего или метастатического РПЖ [1]. Хотя кастрационная терапия эффективна у большинства пациентов, почти у всех мужчин в конечном итоге заболевание прогрессирует до развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Последние исследования показывают, что даже при кастрационном уровне тестостерона КРРПЖ зависит от андрогенных рецепторов (АР) [2]. Это привело к разработке эффективных лекарственных препаратов абиратерона и энзалутамида, которые воздействуют на андрогенную ось регуляции [3–6]. Некоторые пациенты при метастатическом КРРПЖ получают цитостатики таксанового ряда (доцетаксел, кабацитаксел). У большинства из них лечение сопровождается положительным клиническим ответом [7–9]. Таким образом, можно отметить, что за последние 10 лет появились новые лекарственные методы лечения для мужчин с КРРПЖ, которые позволили значительно улучшить показатели выживаемости. Тем не менее в настоящее время нет биомаркеров, которые бы позволили предсказать ответ на проводимую терапию. Специфический биомаркер простат-специфический антиген (ПСА) может лишь констатировать эффективность проведенного лечения, но не позволяет прогностически оценить клиническую пользу от проводимой терапии [10–13].

Одновременно с увеличением количества доступных методов лечения появилось определенное понимание молекулярных аномалий, которые приводят к развитию и прогрессированию РПЖ. Вместе с тем молекулярные причины, по которым пациенты по-разному реагируют на лечение, а в некоторых случаях вовсе не дают ответа на специфическую терапию, остаются неясными. В частности, отсутствие ткани предстательной железы для анализа до и вовремя лечения, а также в момент рецидива значительно затрудняет возможность оценить механизмы реагирования и резистентности к лечению. В последнее время ряд исследователей начали выполнять биопсию метастатических поражений до и после терапии, но это не входит в рамки протоколов и является проблематичным.

Методика определения циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) была разработана для решения проблем у пациентов с различными солидными опухолями, в том числе РПЖ, даже в тех случаях, когда нет опухолевой ткани для морфологической или молекулярной верификации. ЦОК, выделенные из периферической крови больных раком, могут представлять собой объективный и легкодоступный источник опухолевой ткани в виде «жидкой биопсии». Однако клиническое использование этой клеточной популяции ограничено малым количеством жизнеспособных ЦОК в периферической крови (1 ЦОК/1×10⁶⁻⁹ кровяных клеток). Сегодня технология CellSearch для определения ЦОК (Janssen Diagnostics) остается единственным зарегистрированным FDA-методом, позволяющим выделять из периферической крови больных раком и пересчитывать ЦОК. Опухолевые клетки захватываются путем эпителиальной клеточной адгезии (Epithelial Cell Adhesion Molecule – EpCAM) способом иммуномагнитной сепарации. Наличие в крови ЦОК – это неблагоприятный признак злокачественного заболевания [14]. Несколько исследований показали, что EpCAM на основе иммунологического захвата идентифицирует субпопуляции ЦОК только в связи с их высокой молекулярной неоднородностью [15]. В этом обзоре мы опишем клиническую значимость ЦОК как средства диагностики, скрининга и прогноза в развитии РПЖ.

Методы выделения ЦОК при РПЖ

В настоящее время огромные усилия сосредоточены на оптимизации технических аспектов выделения и оценки ЦОК из периферической крови больных раком. Эти усилия в основном направлены на уменьшение качественных и количественных ошибок в подсчете ЦОК, а также минимизацию потери ЦОК, вызванной избыточным забором крови во время обработки. Большинство доступных подходов для захвата ЦОК основаны на их отличии от нормальных клеточных компонентов крови по физическим (размер, плотность, разность потенциалов) и молекулярным (например, поверхностная экспрессия) характеристикам.

Выделение ЦОК при РПЖ на основе физических свойств

Физические методы выделения ЦОК основываются на особенностях размера, плотности, мембранной емкости, которые отличают ЦОК от других клеток в кровотоке. Однако феномен эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), при котором происходят морфологические трансформации, проявляющиеся изменением размера и

формы клеток, наблюдаются плеоморфизм клеток и ядер, гиперхроматизм и гиперплоидность, а также отмечается увеличение их митотической активности, оказывает влияние на формирование гетерогенности ЦОК, а также обуславливает технические трудности их обнаружения и фенотипирования. Одним из наиболее часто используемых методов физического разделения является разделение по градиенту плотности при помощи центрифугирования. С помощью градиента плотности Ficoll-Paque® (GE Healthcare Life Sciences; OncoQuick®, Greiner bio-one) клетки крови и ЦОК делятся на различные слои (плазма, клетки и мононуклеарные тела, ануклеатидные клетки). За счет отличительных особенностей размера и формы ЦОК отделяются от мононуклеарных клеток (мононуклеарные клетки периферической крови [МКПК]). Отсортированные ЦОК впоследствии могут быть идентифицированы с помощью обратной транскриптазы полимеразной цепной реакции или иммунофлуоресценции. При таком подходе ЦОК были выявлены у 79% пациентов с РПЖ [16]. Однако основным недостатком этого подхода является низкая чистота конечного образца — отчасти из-за кросс-контаминации между различными слоями клеток [17]. При другом способе, основанном на физических свойствах, используются микрофльтрационные устройства, в которых ЦОК выделяются за счет размера [18, 19]. Диаметр и площадь опухолевых клеток (15–25 мкм и 396–796 мкм² соответственно), больше, чем у МКПК (менее 12 мкм и 140 мкм² соответственно) [20]. Один из способов выделения ЦОК при РПЖ — технология ISET® (метод выделения по размерам эпителиальных опухолевых клеток, Rare cells Diagnostics), при которой путем пропускания цельной крови через фильтр с порами 8 мкм в диаметре выделяются ЦОК, задерживаясь на фильтре. В одном исследовании методика ISET оказалась эффективным способом выделения ЦОК из периферической крови больных РПЖ с чистотой обнаружения выше, чем при использовании CellSearch® (75 против 60%) [21]. Основным недостатком этого подхода — неспособность захватывать небольшие ЦОК — делает затруднительным клиническое применение этого метода. ЦОК у больных РПЖ весьма неоднородны, в некоторых случаях меньше ожидаемого размера, при этом иные метастатические ЦОК при РПЖ демонстрируют площадь поперечного сечения 89 мкм², что сравнимо с лейкоцитами [22].

Размер также является ключевой характеристикой при анализе ЦОК в высоком разрешении, в котором после лизиса эритроцитов ядра клеток помещаются на стеклянные слайды для стандартного иммунофлуоресцентного окрашивания в целях детального морфологического анализа. Этот метод в состоянии идентифицировать ЦОК в 80% при метастатическом РПЖ в виде отдельных клеток или кластеров ЦОК [23–25]. Захват и выделение ЦОК из циркулирующих лейкоцитов основан на электрических свойствах [26–28]. Диэлектрофорез широко используется для выделения раковых клеток из периферической крови [29, 30]. Применяя внешние электрические поля при выделении раковых клеток методом диэлектрофореза, можно свести к минимуму наличие лейкоцитов в образце [31]. Предварительные отчеты по определению ЦОК при РПЖ указывают на высокую чувствительность этой технологии (76–83%) и поразительную специфичность (74–82%) [32]. Однако этот метод все еще нуждается в дальнейших клинических исследованиях.

Выделение ЦОК при РПЖ на основе биологических свойств

Методы изоляции ЦОК, основанные на их биологических свойствах, как правило, связаны с экспрессией

опухолеспецифичных маркеров за счет взаимодействия антиген-антитело. Антитело (или группа антител) идентифицирует один или несколько антигенов, экспрессируемых либо плазматической мембраной раковых клеток (положительный выбор), либо лейкоцитами (отрицательный выбор), что придает специфичность и чувствительность этой методике. После обогащения ЦОК могут быть визуально обнаружены иммуноокрашиванием для эпителиальных клеток (цитокератин) и лейкоцитов (CD-45). Негативный отбор ЦОК опирается на уменьшение лейкоцитов крови с помощью моноклональных антител, направленных на антигены (обычно CD-45).

Многие исследователи при определении ЦОК в крови использовали систему CellSearch (Veridex) [32], которая получила одобрение Управления по контролю за продуктами питания и медицинскими изделиями (Food and Drug Administration, FDA) США для выявления уровней ЦОК у пациентов с метастазами, но не для клинического использования. Система является полуавтоматической, в ее основе лежат методы иммунофлуоресценции, иммуномагнитного разделения и проточной цитометрии [33]. При использовании данной технологии образец крови помещается в системный комплекс, где происходит его обработка магнитными частицами, покрытыми антителами против эпителиальных молекул клеточной адгезии (EpcAM), и флуоресцентной меткой, например, зеленого цвета. Затем происходит обработка флуоресцентно-мечеными антителами против лейкоцитов (CD45-аллофикоциан), например, красного цвета. В результате реакции опухолевые клетки взаимодействуют с антителами с магнитными частицами с зеленой меткой, а лейкоциты взаимодействуют с антителами против них с красной меткой. Далее, под воздействием магнитного поля опухолевые клетки прижимаются к поверхности, и автоматический сканер (на двух длинах волн) считывает количество клеток, автоматически проверяя, не является ли данная клетка лейкоцитом. Таким образом, система позволяет не только отделить лейкоциты от раковых эпителиальных клеток, но и подсчитать последние. Предел чувствительности данной системы составил 5 и более ЦОК на 7,5 мл крови [32, 34–37]. Подобный принцип работы реализован еще в одной системе — Ariol [38].

Подобно CellSearch®, MagSweeper выделяет ЦОК через EpcAM с применением иммуномагнитного метода. Cann et al. показали, что этот метод достиг эффективности 63±25% с чистотой изолированной популяции клеток 10±6% при испытании с клетками больных РПЖ [39].

Дальнейшее развитие методики привело к разработке устройства ЦОК-iChip, основанного на микропроточной системе. При этом захват опухолевых клеток из гетерогенной клеточной популяции происходит путем специфического связывания с субстрат-иммобилизованными высокоаффинными лигандами. Через чип прокачивается кровь в строго определенных условиях ламинарного течения. Чувствительность метода высокая (99%), и технология позволяет проводить анализ достаточно малых объемов крови (2–3 мл). Nagrath et al. [40] протестировали данную методику у пациентов с РПЖ и смогли выделить клетки опухоли в 100% случаев со средней чистотой 49%. Stott et al. [41] оценивали этот метод и сообщили, что эффективность улавливания составила 91%, ЦОК выявлены у 93% больных с чистотой 14%. Использование этого устройства, простой молекулярный анализ ЦОК, определение уровня ПСА и экспрессии простат-специфического мембранного антигена (PSMA) должны предшествовать лечению абиратеро-

ном и быть прогностическими при исследовании в небольшой группе пациентов [35]. Дальнейшее развитие метода привело к появлению ЦОК-iChip – микропроточных устройств, использующих несколько степеней инерциальной фокусировки и магнитной сепарации, с целью выделения жизнеспособных ЦОК. Этот подход продемонстрировал высокую эффективность в выделении раковых клеток с чрезвычайно разным уровнем экспрессии EpCAM, доказывая независимые от каких-либо эпителиально-мезенхимальных трансформаций (ЭМТ) молекулярные изменения. Ozkumur et al. [42] показали, что эта платформа может определить ЦОК у 90% пациентов с РПЖ со средней чистотой 7,8%.

В микрофлюидных устройствах зачастую используют PDMS-каналы, на поверхности которых иммобилизованы белковые антитела или аптамеры. Технология применения такого типа микрофлюидных устройств позволяет с очень большой вероятностью выделять из крови онкобольных ЦОК [43, 44]. Таким образом, методы, основанные на физических свойствах, включают: фильтрацию через специальные фильтры или новый гибкий микрочип без метки, в котором используется уникальное различие в размере и деформируемости опухолевых клеток (больше размером и менее гибкие, чем клетки крови); микропроточное устройство, в котором комбинируются разделение при прохождении через множество отверстий и технология разделения клеток с помощью диэлектрофореза; устройство для фракционирования с помощью проточно-полевого диэлектрофореза, которое позволяет изолировать жизнеспособные ЦОК по отличию их реакции на диэлектрофорез вследствие их различий по размеру и свойствам мембраны. Фильтрация, основанная на размере клеток, удобна, но ее эффективность ограничена, поскольку на мембране остается много лейкоцитов, а более мелкие ЦОК проходят через нее. Это ограничение обусловлено широким диапазоном размеров ЦОК (от 4 до 30 мкм) даже у одного и того же пациента. В исследовании Kirbi et al. [45] с помощью устройства PSMA-GEDI захватывали раковые клетки в 1 мл цельной крови и использовали их для молекулярной характеристики. Исследователи смогли извлечь РНК из захваченных клеток и проанализировали их на наличие точечных мутаций AP, а также для оценки экспрессии TMPRSS2-ERG, соединенного с белком, при иммунофлуоресценции.

Количество крови, обрабатываемое с помощью каждого из этих устройств, различно и колеблется от 1 мл (чип GEDI) до 10 мл (ЦОК-iChip). Эта характеристика может иметь значение в клинической практике, особенно когда устройство используется для выполнения различных анализов. Напротив, Hb-чип выгоден за счет прозрачного пластика, что гарантирует возможность выполнения патологической оценки захваченных ЦОК с помощью обработки гематоксилином/эозином, тем самым увеличивая достоверность идентификации реальных ЦОК в анализируемом образце [46]. К сожалению, прямое сравнение различных микропроточных устройств в литературе не приведено, поэтому не представляется возможным определить клиническое превосходство одного над другим.

Проточная цитометрия была также использована для идентификации ЦОК у пациентов с РПЖ [47]. При использовании флуоресцентных меченых антител PSMA Wu et al. [48] удалось обнаружить раковые клетки в периферической крови. Danila et al. [49] в клиническом исследовании выделяли ЦОК с помощью флуоресцентной активации клеток (FACS) и анализировали с помощью RT-PCR. Оценивалась экспрессия нескольких важных

факторов, таких как AP, ПСА и TMPRSS2-ERG, соединенных с белком. Клеточная адгезия на кровеносные сосуды разрабатывается в качестве биологического подхода в выделении ЦОК при РПЖ. С помощью этого метода Gakhar et al. [50] выделили ЦОК у 23 из 27 пациентов с РПЖ, в то время как Hughes et al. [51] обнаружили ЦОК у 14 из 14 обследованных больных РПЖ, с чистотой 66%.

Используя способность жизнеспособных опухолевых клеток секретировать белки, такие как муцин, было предложено для выявления и точного подсчета ЦОК у пациентов с солидными опухолями в качестве альтернативных применять методы ELISPOT (энзим-связанное определение) и EPISPOT (эпителиальное иммунологическое определение) [52, 53]. После ступенчатого центрифугирования мононуклеарные клетки инкубируют на мембране, покрытой анти-ПСА, а секреция ПСА обнаруживается через второе флуоресцентно-маркированное анти-ПСА антитело. Alix-Panabieres et al. [54] использовали пробу EPISPOT ПСА-секретирующих ЦОК у 24 мужчин с метастатическим РПЖ и были в состоянии идентифицировать опухолевые клетки у 20 (83%) из них. Та же группа подтвердила эти результаты при втором анализе, где муцин-1 секретирующие ЦОК и ПСА-секретирующие ЦОК были выявлены у 83 и 65% пациентов соответственно [55].

Роль ЦОК в клинической практике

ЦОК в диагностике РПЖ

Скрининг РПЖ позволяет выявлять и лечить злокачественный процесс на ранних стадиях, что приводит к повышению выживаемости и снижению смертности от РПЖ. В настоящее время для скрининга применяется пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и измерение уровней ПСА сыворотки крови [56–58]. Несмотря на широкое использование в проспективных рандомизированных исследованиях, до сих пор сомнительна фактическая польза уровня ПСА как скринингового биомаркера [59–61]. РПЖ характеризуется клинической гетерогенностью. У большинства пациентов болезнь протекает бессимптомно, у другой части характерно агрессивное течение с быстрой прогрессией. Следовательно, программы скрининга, которые могут определить субпопуляцию пациентов с высоким риском развития агрессивного РПЖ, могут значительно улучшить выживаемость [62].

Последние достижения в исследованиях диагностического потенциала ЦОК могут обеспечить более чувствительные и надежные методики выявления заболеваний на ранних стадиях и определять степень злокачественности с последующим интегрированием в программы скрининга РПЖ. Allard et al. [38] использовали CellSearch® для количественной оценки ЦОК у здоровых субъектов и пациентов с доброкачественными или неопухолевыми заболеваниями у которых диагностированы метастазы. Они отметили, что 1 ЦОК в 7,5 мл периферической крови была обнаружена лишь у 5,5% пациентов в здоровой популяции и у 7,5% пациентов с доброкачественными или неопухолевыми заболеваниями предстательной железы. Соответственно среднее значение ЦОК составило 0,1/7,5 мл крови, что значительно ниже принятого порога 5 ЦОК/7,5 мл, характерного для больных метастатическим РПЖ. Тем не менее спорные выводы касаются чувствительности ЦОК. Так, анализ ЦОК, выполненный методом CellSearch®, не обнаружил различия между образцами крови больных местно-распространенным РПЖ и когорты здоровых людей [63]. В противоположность этому Stott et al. [64] обнаружили ЦОК в 42% случаев локализованного РПЖ с помощью ЦОК-чипа микрожидкостного устройства.



Российская общественная организация «Мужское здоровье»

ПРОВОДИТ

XII конгресс «Мужское здоровье» С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

Министерства Здравоохранения Республики Татарстан

Российского общества урологов

МГУ им. М.В. Ломоносова

Казанского федерального университета

Казанского Государственного Медицинского Университета

Казанского Государственного института для усовершенствования врачей

Медицинских общественных организаций

с 16-18 июня 2016 года

Гостиница «Корстон»

г. Казань, ул. Ершова, д. 1а

Координаты оргкомитета:

(499) 432-96-22, (926) 626-16-71 Фролова Мария Валерьевна – координатор проекта

e-mail: roo.rusmh@gmail.com

(499) 432-96-22 Охоботов Дмитрий Александрович – ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»,

e-mail: 14072003m@gmail.com

***По вопросам бронирования гостиниц, трансфера и организации
культурной программы обращаться в оргкомитет.***

***С дополнительной информацией можно ознакомиться на сайте Конгресса
www.rusmh.org.***

Реклама



Murray et al. [65, 66] исследовали потенциальную роль ЦОК при РПЖ в дифференциальной диагностике злокачественных заболеваний по сравнению с незлокачественными у лиц, перенесших биопсию простаты. Авторы использовали экспрессию P504S как маркера РПЖ и отметили, что PSA/P504S-клетки присутствовали в периферической крови и это коррелировало с доброкачественным заболеванием [65, 66]. Хотя такие выводы оптимистичны, свойства этого маркера требуют более глубокого изучения в последующих клинических исследованиях с целью оценки его потенциальной полезности.

В целом идентификация ЦОК на ранних стадиях РПЖ достижима, и более чувствительные и специфичные методы должны широко применяться в этой клинической ситуации. Таким образом, включение определения ЦОК в программу скрининга для выявления РПЖ наряду с действующими процедурами очень привлекательно, хотя преждевременно говорить о перспективах, поскольку эта стратегия заслуживает дальнейшего изучения. Еще одна потенциальная польза обнаружения ЦОК – это ранняя диагностика метастазов у больных РПЖ. Обнаружение ЦОК может быть предвестником метастатического прогрессирования и позволит быстро начать лечение, прежде чем метастатические очаги будут обнаружены при стандартном радиологическом обследовании. ЦОК были обнаружены в периферической крови пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ без клинических признаков метастатического поражения. Можно предположить, что эти клетки могут выступать в качестве субстрата в развитии метастазов [67]. Кроме того, присутствие опухолевых клеток в костном мозге (диссеминированные опухолевые клетки) у пациентов с неметастатическим РПЖ коррелирует с более высокой частотой ПСА-рецидивов [68]. Наличие ЦОК и диссеминированных опухолевых клеток после проведения лечения локализованного РПЖ можно считать остаточной болезнью, и такое состояние часто приводит к снижению показателей безрецидивной выживаемости [68]. Alix-Panabieres et al. [55] обнаружили ЦОК у пациентов с локализованным РПЖ, при этом отметив, что подмножество из этих идентифицированных опухолевых клеток характеризовалось секрецией FGF2, подчеркивая их метастатический потенциал. Тем не менее нет корреляции между этими выводами и фактическим метастатическим прогрессированием в анализируемой когорте пациентов. Интересно, что Negrath et al. [40] сообщили об аналогичных ЦОК при местно-распространенном или метастатическом РПЖ, предполагая, что клиническое применение ЦОК может быть ограничено.

Роль ЦОК в прогнозе кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)

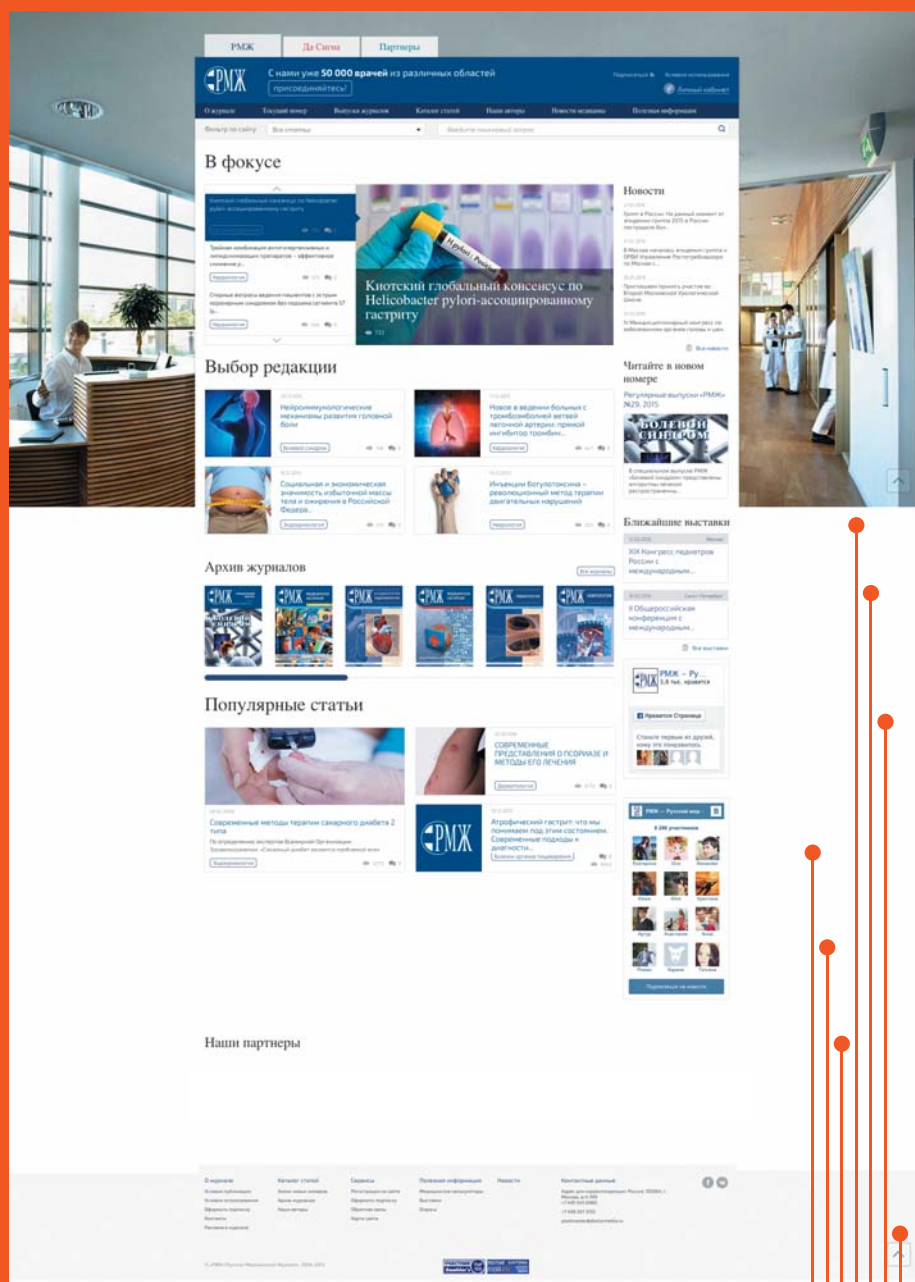
Обнаружение ЦОК в периферической крови больных РПЖ само по себе не характеризует клинические особенности течения заболевания и его ответ на лечение. В ранних клинических исследованиях изучалась клиническая значимость ЦОК как прогностического маркера прогрессирования заболевания. Сообщалось о большом количестве ЦОК, выделенных FDA-методом, при прогрессировании РПЖ [14, 69, 70]. Большое содержание ЦОК связано с неблагоприятным прогнозом. Когда различные пороговые значения оценены, прогностическая значимость повышается. В большинстве исследований при РПЖ с использованием CellSearch® диагностический порог составлял 5 ЦОК/7,5 мл крови и ниже [37, 71, 72]. Важно отметить, что количество ЦОК коррелирует с клиническим исходом независимо от других предикторов и превосходит ПСА в прогнозировании

течения РПЖ. Прогностическая значимость ЦОК важна не только для оценки онкологического статуса в момент исследования, но и для оценки благоприятных и неблагоприятных исходов (от >5 до <5 ЦОК/7,5 мл), а также для оценки эффективности лечения путем сравнения начальной и последующей численности ЦОК (снижение >50% или увеличение >30%) [36, 71, 73]. Больше число ЦОК обнаруживается обычно у больных РПЖ с метастатическим поражением костей [74]. Связь объема ЦОК и прогноза заболевания привело к одобрению FDA теста CellSearch® в качестве индикатора для мониторинга пациентов с РПЖ [75].

Vaishampayan et al. [76] исследовали потенциальную роль ЦОК в качестве альтернативы конечной точки выживаемости у пациентов с КРРПЖ, получавших комбинацию бевацизумаба с сатраплатином во II фазе клинического исследования. CellSearch® оценивали после окончания терапии. Объем ЦОК >5 прогностически неблагоприятен и указывает на прогрессирование заболевания. К сожалению, определение ЦОК вынужденно проводилось уже после лечения, при отсутствии исходных данных. Кроме того, оценка ЦОК была возможна только у 17 пациентов (7 с ЦОК <5 и 10 с ЦОК >5) из 31, принявших участие в клиническом исследовании. Это ограничивало клиническое применение результатов. Armstrong et al. [77] использовали оценку ЦОК в качестве первичной конечной точки для оценки клинической эффективности ингибитора mTOR – темсиролимуза у пациентов, которые ранее получали лечение по поводу КРРПЖ. Авторы рассчитывали ЦОК с помощью CellSearch® до и через 8 нед. после начала лечения и обнаружили, что у 73% пациентов отсутствовали какие-либо изменения. Этот результат – «отсутствие противоопухолевой активности» – отмечали также по ПСА и радиологическим данным [77]. Однако даже в этом случае весьма скромное количество пациентов (11) не позволило сравнить точки выживаемости между пациентами с ответом и без ответа по показателю ЦОК. Lee et al. [78] провели I фазу исследования MET/сосудистого рецептора фактора роста эндотелия VEGFR-2, ингибитора кабозантиниб при КРРПЖ и оценку объема ЦОК в качестве маркера для мониторинга клинической эффективности, а также вторичной точки. Объем ЦОК оценивался каждые 3 нед. после 15 нед. лечения. У 11 пациентов из 12 с исходным неблагоприятным прогнозом выявлено снижение ЦОК на 30%, а у 58% пациентов неблагоприятный прогноз поменялся на благоприятный. Пациенты с изменившимся прогнозом продемонстрировали на более высокий процент положительных клинических ответов с более длительной медианой наблюдения. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о прогностической роли оценки объема ЦОК. Shamash et al. [79], оценивая клиническую пользу высоких доз алкилирующего агента мелфалана у пациентов с КРРПЖ, обнаружили у пациентов с ЦОК <5/7,5 мл крови значительное преимущество в общей выживаемости (30,6 против 15,3 мес.; $p=0,03$). Очень интересно, что изменение объема ЦОК произошло в течение 2-х недель от начала терапии и быстрее, чем снижение уровня ПСА. Совсем недавно Goldkorn et al. [80] проанализировали прогностическое значение объема ЦОК у 212 пациентов с КРРПЖ, получающих лечение доцетакселом в III фазе клинического исследования SWOG S0421. Авторы показали, что неблагоприятные цифры ЦОК коррелируют с более короткой медианой общей выживаемости ($p<0,001$). Кроме того, рост числа ЦОК только после одного цикла химиотерапии был связан со значительным ухудшением общей выживаемости. Представленные



<http://www.rmj.ru/>



На сайте «РМЖ» после регистрации в личном кабинете Вы получаете возможность воспользоваться следующими дополнительными сервисами:

- полнотекстовые версии журналов (pdf);
- медицинские калькуляторы;
- форум для общения с коллегами;
- получение новостей по электронной почте;
- просмотр статей по Вашей специальности;
- ведение списка избранных статей;
- получение рекомендаций по статьям от коллег;
- участие в опросах;
- комментирование статей.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большому количеству важных и интересных сервисов.

Реклама

данные показательны, т. к. изменения объема ЦОК может привести к ранним изменениям в стратегии лечения. В целом эти результаты перспективны и подчеркивают прогностическую роль ЦОК у пациентов с КРРПЖ.

Sher et al. [81] оценили противоопухолевую активность антагониста АР энзалутамида в I–II фазе клинического исследования, отслеживая уровень ЦОК до и во время лечения. Авторы отметили, что изменение количества ЦОК с неблагоприятного на благоприятное в процессе лечения в 75% случаев не коррелировал со снижением уровня ПСА. Anand et al. [82] оценивали число ЦОК при КРРПЖ после прогрессии на фоне химиотерапии у пациентов, которым проводилось лечение энзалутамидом. Было отмечено, что количество ЦОК на 12-й неделе лечения явилось значимым предиктором наступления радиологической прогрессии. Raid et al. [83] проанализировали роль ЦОК в качестве маркера ответа на лечение во II фазе клинического исследования, оценивающего ингибитор синтеза андрогенов абиратерон при КРРПЖ у пациентов, которые ранее получали доцетаксел. Авторы наблюдали снижение ЦОК $<5/7,5$ мл у 41% пациентов и значительную корреляцию между снижением ЦОК и снижением уровня ПСА. Тем не менее значительная корреляция между числом ЦОК и традиционными маркерами ответа не наблюдалась. Sher et al. [84] оценили потенциальную роль ЦОК в качестве биомаркеров интеллектуального ответа после лечения абиратероном в III фазе клинического исследования COU-AA-301. Авторы оценивали ЦОК после 12 нед. лечения и сообщили, что у пациентов с ЦОК $<5/7,5$ мл в сочетании с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы была отмечена 2-летняя выживаемость в 46% случаев в сравнении с 2% для пациентов с ЦОК >5 и высоким уровнем лактатдегидрогеназы. Одно из ограничений описанных выше исследований связано с CellSearch®. Эта технология не может обнаружить фракцию ЕрСАМ-негативных клеток, возможно, это связано с реакцией опухоли на прогрессирование заболевания и проводимую терапию. Оценка числа ЦОК может быть более содержательна, если использовать альтернативные технологии для выделения клеток, которые должны основываться не только на ЕрСАМ. Yu et al. [15] сообщили, что ЦОК могут быть как эпителиальными, так и мезенхимальными при метастатическом раке молочной железы, а количественные колебания каждой конкретной подгруппы коррелирует с ответом на лечение. ЦОК содержат мезенхимальный молекулярный профиль, связанный с прогрессированием заболевания. Таким образом, наличие и клиническое значение ЦОК с характеристиками ЭМП при РПЖ должны быть хорошо изучены. В литературе представлены некоторые доказательства, которые подтверждают наличие этого варианта ЦОК у субпопуляции пациентов с РПЖ. Armstrong et al. [85] показали, что ЦОК с мезенхимальными стволовыми клетками могут быть выделены у 100% пациентов с КРРПЖ и у 84% возможна верификация ЦОК с эпителиальными и мезенхимальными маркерами. Однако авторы использовали CellSearch® для выделения ЦОК, и их анализ, а также основа ЕрСАМ могут значительно ограничить оценку, которая связана со снижением идентификации мезенхимальных фракций ЦОК. Кроме того, Chen et al. [86] показали, что ЦОК, выделенные у пациентов с КРРПЖ и связанные с ЭМТ, характеризуются существенно большей концентрацией, чем у кастрационно-наивных пациентов. Тем не менее проанализированные данные малы, и только незначительная часть выделенных ЦОК впоследствии оцениваются на ЭМП, связанных с генным профилем. Несмотря на это, оценка мезенхимальной субпопуляции ЦОК при РПЖ по-прежнему не выяснена.

ЦОК в молекулярной оценке биологической характеристики заболевания

Обнаружение и фенотипирование ЦОК на сегодняшний день считается наиболее перспективным направлением «жидкой биопсии» – исследования периферической крови онкологического больного. ЦОК могут быть использованы в качестве прогностических и предиктивных биомаркеров, а также с целью скрининга, выявления минимальной остаточной опухолевой болезни и для мониторинга заболевания.

Андрогенные рецепторы

Сигнальная ось регуляции андрогенов является одним из основных механизмов в развитии и прогрессировании РПЖ, особенно при развитии КРРПЖ [2]. Следовательно, АР являются конечной целью некоторых препаратов (например, абиратерон и энзалутамид). Мониторинг уровня экспрессии АР, мутации и сигнальной активности поможет точнее отобрать пациентов для АР-целевой терапии и определения молекулярной эффективности лечебного препарата. ЦОК – уникальный материал для исследования результатов применяемого лечения как с функциональной, так и биологической точки зрения.

В первой попытке изучить АР в ЦОК Shaffer et al. [87] оценивали число копий АР гена с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) при КРРПЖ с помощью системы CellSearch® и зарегистрировали увеличение АР у 56% (5/9) пациентов с ЦОК $>5/7,5$ мл крови. Точно так же Leversha et al. [88] обнаружили увеличение АР методом CellSearch® у 30 из 49 больных РПЖ. В целом эти результаты доказали возможность анализа АР в ЦОК [89]. Биологическая роль увеличения АР в ЦОК, его корреляция со статусом АР в первичной опухоли и с ответом на лечение антиандрогенами все еще ждут клинической оценки. Недавно Miyamoto et al. [35] проанализировали характеристики АР в ЦОК, выделенных у больных РПЖ, с помощью ЕрСАМ-чипа. Они обнаружили, что при высокой активности АР у нелеченых пациентов АДТ неэффективна, и она может быть возобновлена на момент прогрессирования КРРПЖ, когда наблюдается высокая неоднородность АР. Это говорит о том, что другие пути, кроме АР-реактивации, могут также способствовать прогрессированию РПЖ. Эти результаты подтверждают важность ЦОК как динамического маркера опухоли, который может отражать в реальном времени эффекты проводимой терапии. В связи с этим Tagawa et al. [90] включили пациентов с РПЖ, принимающих препараты таксанового ряда, во II фазу проспективного рандомизированного исследования (TAXYNERGY, NCT01718353). Как ранее было показано, АР используют микротрубочки (MT) для движения в ядро клетки. Его сигналы нарушают MT-таргетные препараты, такие как доцетаксел, которые поддерживают АР в цитоплазме в неактивном состоянии [91–93]. Darshan et al. [92] в небольшом пилотном проекте показали значительную корреляцию между АР в ЦОК и клиническим ответом на таксаны у пациентов с КРРПЖ. Кроме того, недавние исследования обнаружили, что экспрессия клинически значимых АР вариантов сплайсинга AR-v7, у которых отсутствует лигандсвязывающий и MT-связывающий домен, придает устойчивость к таксанам как *in vitro*, так и *in vivo* [94]. В исследовании TAXYNERGY для оценки эффективности лечения таксанами проводилось выделение ЦОК для анализа АР. Молекулярный ответ ЦОК на лечение коррелировал с клиническим эффектом. Кроме того, из выделенных ЦОК была получена РНК для характеристики АР и проанализирована клиническая роль вариантов АР в начальной устойчивости к таксанам.

По завершении исследования полученные в нем данные должны будут дать важную информацию о клинической роли AP при лечении таксанами.

Ген ERG

Особенностью опухолевых образований, является способность к формированию химерных генов, то есть разных генов, объединенных в один. На сегодня обнаружены такие характерные сочетания практически во всех опухолях. При раке предстательной железы образуется такой химерный вариант TMPRSS2/ERG4, обнаружить который можно при обследовании биоптата органа в генетической лаборатории.

Ген TMPRSS2 регулируется гормоном андрогеном, в нем есть не транскрибируемый участок 5' области, который в патологическом процессе соединяется с участками (экзоном) генов из семейства ETC, в частности ETC4. Части соединенных генов при этом утрачиваются, и этот процесс называют делецией. После чего не остается участков, естественным образом прекращающих транскрипцию. Это ведет к беспрепятственному считыванию информации и усилению скорости формирования белков. Первый ген из химерной комбинации кодирует фермент сериновую протеазу, она начинает образовываться в избыточном количестве, обеспечивая безудержный рост и агрессивность опухоли, образование ею метастазов [95–98]. Atterd G. et al. [89] выделяли ЦОК у пациентов с КРРПЖ, используя CellSearch®, чтобы исследовать взаимосвязь между ERG, AP и геном PTEN на фоне лечения абиратероном. Отмечена значительная корреляция между ERG-перегруппировкой в ЦОК и снижением уровня ПСА при лечении абиратероном. Авторы сообщили, что ЦОК могут быть использованы для идентификации молекулярных биомаркеров и играют большую роль в выборе тактики лечения. Кроме того, ERG-перегруппировка также коррелирует с неэффективностью лечения таксановыми препаратами при КРРПЖ [99] и полезна в сочетании с другими молекулярными маркерами в диагностике и оценке РПЖ с нейроэндокринной дифференцировкой [100]. Таким образом, контролируя статус ERG в ЦОК, можно индивидуализировать лечение пациентов. Хотя эти данные обнадеживают, они являются лишь гипотезой и должны быть изучены в дальнейших исследованиях.

Ферментная регуляция стероидогенеза

Активация ферментов, отвечающих за синтез активных форм внутриопухолевых андрогеновых производных, является одним из механизмов, который запускается в опухолевой клетке в ответ на АДТ [101, 102]. Последние данные показали, что ферменты стероидогенеза (например, SRD5A1, SRD5A3 и AKR1C3) и AP гиперэкспрессируются при РПЖ, в то время как экспрессия ферментов, которые инактивируют дигидротестостерон (например, SRD5A2, CYP3A4, CYP3A5, и CYP3A7), наоборот, снижается [103]. Mitsiades et al. [103] показали высокую гетерогенность пациентов с КРРПЖ в отражении этих транскриптов и предположили, что аутокринная активация андрогенной оси синтеза может произойти разными путями. Используя FACS, авторы также показали, что уровни этих ферментов могут быть оценены, в том числе в ЦОК, что позволит мониторировать потенциально возможные лечебные цели в зависимости от ферментов, которые несут ответственность за нарушение регуляции. ЦОК могут быть использованы для молекулярной оценки прогрессирования заболевания и служить ориентиром в выборе персонализированной терапии, т. к. некоторые лекарственные препараты спе-

циально направлены на блокаду синтеза ферментов стероидогенеза у ряда больных.

Выводы

За последнее десятилетие исследование ЦОК доказало свою перспективность в вопросе изменения клинической практики. Многочисленные технологии были использованы для выделения и анализа ЦОК у пациентов с РПЖ. Несмотря на хорошие результаты, каждый из этих подходов имеет свои ограничения, выражающиеся в основном в трудности выделения всей субпопуляции опухолевых клеток из-за их физической и биологической разнородности. Таким образом, изыскание идеальной платформы для захвата ЦОК при РПЖ должно быть продолжено. Оценка исходов при РПЖ в зависимости от объема выделенных ЦОК постепенно внедряется в клиническую практику. Тем не менее процедура выделения и исследования ЦОК до сих пор не принята большинством клиницистов. ЦОК обладают значительным потенциалом в качестве надежного неинвазивного источника опухолевых клеток и как альтернатива биопсии. Исследование ЦОК не только дает понимание механизмов молекулярных и клеточных изменений при РПЖ у конкретного пациента, но также позволяет в режиме реального времени проводить мониторинг результатов лечения и прогнозировать возможное прогрессирование заболевания. В конечном счете ЦОК, скорее всего, обретут свое место в клинической практике и тем самым послужат увеличению выживаемости.

Литература

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J Clin.* 2012. Vol. 62(1). P. 10–29.
2. Nelson P.S. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutic targeting androgen signaling in prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2012. Vol. 30(6). P. 644–646.
3. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 364(21). P. 1995–2005.
4. Fenner A. Prostate cancer: abiraterone increases overall survival in men with castration-resistant prostate cancer // *Nat Rev Urol.* 2011. Vol. 8(7). P. 351.
5. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367(13). P. 1187–1197.
6. Hoffman-Censits J., Kelly W.K. Enzalutamide: a novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer // *Clin Cancer Res.* 2013. Vol. 19(6). P. 1335–1339.
7. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26(2). P. 242–245.
8. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351(15). P. 1502–1512.
9. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376(9747). P. 1147–1154.
10. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., Ou Yang Y.C. et al. Prostate-specific antigen and pain surrogate analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2007. Vol. 25(25). P. 3965–3970.
11. Fleming M.T., Morris M.J., Heller G., Scher H.I. Post-therapy changes in PSA as an outcome measure in prostate cancer clinical trials // *Nat Clin Pract Oncol.* 2006. Vol. 3(12). P. 658–667.
12. Petrylak D.P., Ankerst D.P., Jiang C.S. et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16 // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98(8). P. 516–521.
13. Scher H.I., Morris M.J., Kelly W.K. et al. Prostate cancer clinical trial end points: «RECIST»ing a step backwards // *Clin Cancer Res.* 2005. Vol. 11(14). P. 5223–5232.
14. Cristofanilli M., Budd G.T., Ellis M.J. et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351(8). P. 781–791.
15. Yu M., Bardia A., Wittner B.S. et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition // *Science.* 2013. Vol. 339(6119). P. 580–584.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Обзор применения силденафила в лечении эректильной дисфункции при любой сочетанной патологии

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

Профессор Л.Ю. Моргунов

Для цитирования. Моргунов Л.Ю. Обзор применения силденафила в лечении эректильной дисфункции при любой сочетанной патологии // РМЖ. 2016. № 8. С. 488–490.

Эректильная дисфункция (ЭД) – хорошо известная патология, рост которой прогнозируется в ближайшие годы. Это обусловлено как увеличением продолжительности жизни мужчин, так и ростом распространенности различных заболеваний. ЭД – сложная патология, негативно влияющая на мужскую самооценку, качество сексуального удовлетворения, межличностные отношения и качество жизни. К факторам риска ЭД относят употребление алкоголя, табака и ряда лекарственных препаратов.

Эректильная функция является ключевым индикатором качества жизни мужчин. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения показывают, что к 2025 г. распространенность ЭД в мире достигнет 322 млн человек [1], в Российской Федерации она встречается у 31,1% мужчин, а отклонения от нормы эректильной функции выявляются у 90% [2].

Нарушение эрекции – проблема, которая затрагивает более половины мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Это вызывает серьезные опасения из-за негативного влияния ЭД на самооценку и качество их жизни. Заболеваемость ЭД увеличивается с возрастом, однако следует помнить, что она не является неизбежным следствием старения, и возраст не исключает наличия у мужчин сексуального интереса. ЭД оказывает негативное влияние и на партнерш мужчин с ЭД, вызывая у них вторичную сексуальную дисфункцию [3].

Исследования в области нейрофизиологии эрекции привели к существенному прогрессу в лечении больных с ЭД. Они увенчались созданием принципиально нового средства в лечении данного заболевания – ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) силденафила, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым к терапии ЭД. Силденафил признан средством первой линии в лечении ЭД, высокоэффективный и надежный, прост в употреблении, обладает малым числом побочных эффектов [4] и на сегодня является «золотым стандартом» в лечении ЭД.

Известно, что мужчины с максимальной (4-й) степенью твердости эрекции и женщины, чьи партнеры имеют эту же степень твердости эрекции, испытывают более высокую удовлетворенность сексом и чаще занимаются им по сравнению с мужчинами, чья твердость эрекции не оптимальна. Между тем доказано, что силденафил обеспечивает в 20 раз большую способность к пенетрации, чем плацебо, а такие ингибиторы ФДЭ-5, как варденафил, – лишь в 7,5 раза, а тадалафил – только в 1,4 раза [4]. Силденафил начинает действовать уже через 20 мин и продолжает работать до 5 часов, хотя многие пациенты на практике отмечают продолжительность эффекта по улучшению эрекции более чем 24 ч. Безопасность силденафила была подтверждена в дозах, превышающих максимально рекомендованную в 8 раз. Среди наиболее распространенных побочных эффектов отмечены

головная боль и гиперемия лица, которые продолжаются недолго и проходят самостоятельно [5].

Эффективность и безопасность силденафила подтверждена у пациентов с ЭД самой разной этиологией. Только к 2003 г. более 20 млн человек во всем мире получили лечение силденафилем с превосходными результатами. Частота побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, принимающих силденафил, не отличалась от таковой в популяции в целом. Силденафил оказался безопасным и эффективным у пациентов, принимающих различные медикаменты, в том числе несколько гипотензивных препаратов одновременно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сердечно-сосудистые и противодиабетические средства [6]. Тиазидные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, бета-блокаторы, варфарин, ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Основные побочные явления – транзиторные – возникают, как правило, при применении дозы 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия). Самым важным противопоказанием к применению силденафила является терапия нитратами – из-за риска развития гипотензии [7].

S. Sunwoo et al. провели постмаркетинговое исследование безопасности и эффективности силденафила. Из 651 мужчины с ЭД в общей сложности было зарегистрировано 71 неблагоприятное событие, развившееся у 56 пациентов (8,6%), среди которых наиболее частыми были приливы к коже лица (5,6%), головная боль (2,6%), сердцебиение (1,0%), тревожность (0,5%) и повышенный уровень аланинаминотрансферазы (0,5%). Эти результаты продемонстрировали, что силденафил переносится очень хорошо [8].

Анализ последних опубликованных данных рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного у мужчин с ЭД, получающих силденафил, вновь продемонстрировал высокую эффективность препарата. Участники исследования получали силденафил в течение 12 нед. Оценка проводилась с помощью модели логистической регрессии. Позитивные результаты были получены по всем параметрам шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) [9].

ЭД у пациентов с сахарным диабетом ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Эндотелиальная дисфункция, сосудистые изменения и развитие фиброза – вот те изменения, которые характерны для пациентов, страдающих сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом ЭД наиболее рефрактерна к лечению ингибиторами ФДЭ-5, но длительный прием

силденафила улучшает функцию эндотелия, сохраняет гладкие мышцы сосудов и снижает степень фиброза у таких больных. Это в конечном итоге дает двойной эффект – уменьшает риск сердечно-сосудистой патологии и улучшает эректильную функцию у диабетиков [10].

ЭД в значительной степени зависит от высвобождения оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках. Резистентность к инсулину является причиной эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется снижением синтеза и высвобождения NO. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием 30 мужчин с ЭД, инсулинорезистентностью и плохим ответом на силденафил показало, что для нивелирования этого эффекта достаточно бывает снизить инсулинорезистентность. У исследуемых пациентов измерялся индекс инсулинорезистентности НОМА (достоверно высоким считался его уровень ≥ 3). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1) получающие метформин ($n=17$) и 2) получающие плацебо ($n=13$). После лечения метформином у пациентов было отмечено значительное улучшение эректильной функции по шкале МИЭФ-5 и значительное снижение индекса НОМА со 2-го месяца лечения (МИЭФ-5: $17,0 \pm 6,0$ против $14,3 \pm 3,9$, $p=0,01$; НОМА: $3,9 \pm 1,6$ против $5,5 \pm 2,4$, $p=0,01$) до 4-го месяца лечения (МИЭФ-5: $19,8 \pm 3,8$ против $14,3 \pm 3,9$, $p=0,005$; НОМА: $4,5 \pm 1,9$ против $5,5 \pm 2,4$, $p=0,04$); в группе плацебо изменений данных параметров не произошло. Таким образом, не следует забывать о биохимических механизмах эндотелиальной дисфункции и путях комплексного воздействия на нее [11].

Снижение васкулярной эндотелиальной функции связано с ЭД у пациентов, страдающих диабетом 2-го типа. Двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование L. Deyoung et al. (2012), в котором приняли участие 24 мужчины, проводилось в целях выяснения: может ли ежедневное употребление силденафила изменить функцию эндотелия и повысить степень жесткости эрекции в группе больных с диабетической ЭД? Исследуемые были рандомизированы на 2 группы: 1-я получала ежедневно силденафил в дозе 50 мг ($n=12$), 2-я – плацебо ($n=12$) в течение 10 нед. Эректильная функция оценивалась с использованием шкалы МИЭФ-5, а функцию эндотелия определяли путем измерения величины дилатации плечевой артерии. Обе группы не имели существенных различий в возрасте пациентов, длительности заболевания сахарным диабетом 2-го типа, длительности заболевания ЭД и ее базовых значениях. Сопутствующие факторы, в том числе курение, употребление алкоголя, гипертония и гиперлипидемия, также были схожими. По окончании 10-недельного исследования у пациентов, которые ежедневно получали силденафил, значительно улучшилась степень жесткости эрекции по шкале МИЭФ-5 ($p<0,001$) и возросло значение величины дилатации плечевой артерии ($p<0,01$) [12].

Побочные эффекты, возникающие при лечении силденафилом, непродолжительны – в среднем 3,9 ч после приема, в то время как после приема варденафила и тадалафила они длятся в среднем 7,7 и 14,9 ч соответственно [13].

Прием алкоголя в умеренных дозах не оказывает никакого влияния на фармакокинетику и гемодинамику силденафила при их совместном приеме. Как показали исследования, прием силденафила одновременно с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, артериального давления и периферического сосудистого сопротивления [14].

ЭД нередко сочетается с депрессивными расстройствами. Силденафил оказался эффективным у мужчин с

депрессией на фоне ЭД. S.H. Kennedy et al. (2011) продемонстрировали, что ЭД является предиктором депрессии. У 104 мужчин, получавших лечение силденафилом, через 6 нед. были отмечены достоверные изменения, свидетельствующие о том, что препарат в значительной степени уменьшил депрессию и одновременно улучшил эректильную функцию [15].

Эректильная дисфункция и клинические проявления нарушений мочеиспускания имеют множество общих факторов риска и часто встречаются у пожилых мужчин. Ингибиторы ФДЭ-5 могут приводить к расслаблению гладкомышечной мускулатуры мочевыводящих путей, что стало поводом к исследованию их как средства патогенетической терапии у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и симптомами нарушения функции нижних мочевых путей (НМП). Поиск проведенных исследований в базах MEDLINE позволил оценить шесть 12-недельных клинических исследований комбинированного применения альфа-адреноблокаторов и силденафила у пациентов с ДГПЖ. Три неконтролируемых исследования (общее число участников – 168) были посвящены изучению влияния дозировки силденафила на выраженность симптомов нарушения функции НМП. Два крупных исследования продемонстрировали, что чем в меньшей степени у пациента выражена ЭД, тем меньше и проявления нарушений со стороны НМП. В одном проспективном плацебо-контролируемом исследовании (число участников – 369) силденафил в дозе 100 мг в сутки у мужчин с ЭД и симптомами нарушений функции НМП значительно улучшил скорость потока мочи, причем при наибольшем исходном нарушении оттока получены наилучшие результаты. В открытом сравнительном исследовании с участием 62 мужчин, получавших только силденафил в дозе 25 мг или силденафил в дозе 25 мг в сочетании с альфузозином 10 мг, комбинированная терапия привела к большему улучшению как эректильной функции, так и симптоматики нарушений функции НМП. Силденафил, полагают авторы исследования, может улучшить состояние НМП, и хотя влияние его в этом отношении не столь значимо, но лечение экономично и безопасно и препараты данной группы могут занять достойное место в комбинированной терапии доброкачественной ДГПЖ [16].

Пока нет опубликованных исследований, посвященных лечению силденафилом пациентов с сексуальной дисфункцией, принимающих антидепрессанты для повышения качества жизни.

Интересным представляется проспективное рандомизированное исследование с участием 150 пациентов, страдающих ЭД и симптомами нарушений функции НМП, вызванных ДГПЖ. Пациенты были разделены на 3 равные группы, сопоставимые по шкалам IPSS и МИЭФ. В течение 4-х мес. пациенты 1-й группы получали силденафил в дозе 50 мг в качестве монотерапии, пациенты 2-й группы – доксазозин 2 мг и пациенты 3-й группы – комбинацию обоих препаратов. После этого оценивались симптомы нарушений функции НМП по шкале IPSS, эректильная функция, проводилась урофлоуметрия и оценивался объем остаточной мочи. Силденафил в качестве монотерапии вызывал умеренное улучшение симптомов нарушений функции НМП, существенно увеличивал количество баллов по шкале МИЭФ и незначительно влиял на скорость потока мочи и ее остаточный объем. Сочетание силденафила и доксазозина вызвало более значимое улучшение всех параметров, чем каждый препарат в отдельности. Авторы полагают, что существует тесная взаимосвязь между симптомами нару-

шений функции НМП и ЭД, а комбинированная терапия названными препаратами эффективна у пациентов с сочетанием указанной симптоматики [17].

Н. Cui et al. (2014) провели исследование, имеющее целью оценить эффективность и безопасность низких доз тадалафила, принимаемого в сочетании с силденафилом (при необходимости). В исследовании приняли участие 180 пациентов с тяжелой ЭД, разделенных на 2 группы: пациенты 1-й группы получали тадалафил 5 мг один раз в день, пациенты 2-й группы – тадалафил 5 мг и дополнительно силденафил в дозе 50 мг по требованию. Результаты в группе комбинированной медикаментозной терапии оказались значительно лучше, чем в группе монотерапии тадалафилом. Не было отмечено каких-либо различий между двумя группами в частоте неблагоприятных событий. Таким образом, силденафил в дозе 50 мг оправдал себя как препарат, эффективно используемый даже при лечении ЭД другими ингибиторами ФДЭ-5 [18].

M. Spitzer et al. (2013) продемонстрировали эффекты силденафила на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у мужчин с ЭД и низким уровнем тестостерона. В исследовании приняли участие 140 мужчин в возрасте 40–70 лет. В начале исследования и после назначения силденафила определялись уровни половых стероидов и гонадотропинов. Уровень свободного тестостерона достоверно увеличился в среднем на 110 пмоль/л. Это сопровождалось параллельным увеличением в сыворотке дигидротестостерона (на 0,17 нмоль/л) и эстрадиола (на 14 пмоль/л) и значительным подавлением лютеинизирующего гормона, что было обусловлено непосредственным воздействием силденафила на уровне яичек. Уровни андростендиона и эстрона увеличились на 1,3 нмоль/л и 10,7 пмоль/л соответственно, поддерживая возможный эффект силденафила на стероидогенез надпочечников [19].

J. Buvat et al. (2008) представили результаты многоцентрового исследования в параллельных группах, проводимого на протяжении двух 4-недельных периодов. Исходно пациенты получали 50 мг силденафила в течение 4 нед. Во 2-м периоде пациенты были рандомизированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и получали силденафил 50 мг и 100 мг в течение 4 нед. Все пациенты были в возрасте старше 18 лет и страдали ЭД (сумма баллов по шкале МИЭФ составила 25 и более). Из 492 включенных в исследование пациентов 476 (97%) завершили 1-й период и 473 (96%) – 2-й период. Пациенты, получающие силденафил в дозе 50 мг в 1-м периоде, отметили увеличение среднего балла эректильной функции от 12,8 до 22,5 ($p < 0,001$) и улучшение качества эрекции и сексуальной функции. У пациентов, титровавших дозу до 100 мг (237 человек), отмечено более значимое улучшение. При любой дозировке наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, покраснение лица из-за приливов к коже этой области. Ни частота, ни степень тяжести побочных событий не возрастали при увеличении дозировки до 100 мг [20].

Для того чтобы исследовать влияние двух различных доз силденафила у пациентов с ЭД, Н. Li et al. (2015) провели исследование с участием 3674 пациентов, из которых 977 получали силденафил в дозе 50 мг и 2697 – в дозе 100 мг. В обеих группах у пациентов возросла среднемесячная частота половых актов, улучшились эректильная функция, общее состояние и самооценка, а также усилилось сексуальное удовлетворение. Несмотря на более высокую степень коморбидности, пациенты, получающие дозу силденафила 100 мг, продемон-

стрировали лучший результат по сравнению с принимающими препарат в меньшей дозировке [21].

Силденафил является ведущим препаратом для лечения ЭД, рекомендуется в качестве первой линии терапии европейскими и американскими урологическими обществами [22].

На российском рынке недавно появился препарат Эрексезил, представляющий собой силденафила цитрат. Эрексезил полностью биоэквивалентен оригинальному силденафилу по всем фармакокинетическим параметрам, эффективно восстанавливает эрекцию и повышает качество оргазма, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эрексезил оптимален по скорости наступления эффекта – в течение 1 ч и длительности действия – 3–5 ч, не уступая по свойствам оригинальному силденафилу, выгодно отличается от него значительно большей экономичностью. Эрексезил выпускается в дозировке 50 и 100 мг, что позволяет пациенту выбрать любую из них в соответствии с потребностью в каждом конкретном случае.

Таким образом, силденафил успешно применяется в лечении ЭД у пациентов с различной патологией в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами. Терапия силденафилом (Эрексезилом) имеет высокую эффективность, сопровождается незначительными побочными эффектами и является безопасным способом коррекции ЭД. – значимым противопоказанием к назначению силденафила служит сочетанный прием нитратов. Препарат может назначаться специалистом любого профиля как амбулаторного, так и стационарного звена. Вызывает интерес возможность его использования у пациентов с различными соматическими заболеваниями, а проведение многочисленных клинических исследований открывает новые перспективы в его применении.

Литература

1. Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M. Vascular and Chronological Age in Men With Erectile Dysfunction: A Longitudinal Study. // *J Sex Med.* 2016 Feb. Vol. 13 (2). P. 200–8. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.11.014.
2. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х., Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. // *Урология.* 2012. № 6. С. 5–9.
3. Leonardi R., Alnemani M. The management of erectile dysfunction: innovations and future perspectives. // *Arch Ital Urol Androl.* 2011 Mar. Vol. 83 (1). P. 60–62.
4. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil review of the literature. // *Eur J Med Res.* 2002. Vol. 7. P. 435–446.
5. McCullough A.R. Four-year review of sildenafil citrate. // *Rev Urol.* 2002. Vol. 4. Suppl 3. S. 26–38.
6. Carson C.C. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. // *Curr Urol Rep.* 2003 Dec. Vol. 4 (6). P. 488–496.
7. Brown M., Prisant L.M., Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. // *AJH.* 2001. Vol. 14. P. 70–73.
8. Sunwoo S., Kim Y.S., Cho B.L. et al. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of sildenafil prescribed in primary care to erectile dysfunction patients. // *Int J Impot Res.* 2005 Jan-Feb. Vol. 17 (1). P. 71–75.
9. Cappelleri J.C., Tseng L.J., Luo X. et al. Simplified Interpretation of the Erectile Function Domain of the International Index of Erectile Function. // *J Sex Med.* 2016 Apr. Vol. 13 (4). P. 690–696. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.02.159.
10. Francis S.H., Corbin J.D. Curr Opin Pharmacol. PDE5 inhibitors: targeting erectile dysfunction in diabetics. 2011 Dec. Vol. 11 (6). P. 683–688.
11. Rey Valzacchi G., Costanzo P., Finger L. et al. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. a prospective, randomized, double blind pilot study. // *J Androl.* 2011 Oct. 20.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Современные направления хирургического лечения осложнений первичной уретропластики при гипоспадии

Профессор **С.И. Гамидов**^{1,2}, к.м.н. **Р.И. Овчинников**¹,
к.м.н. **А.Ю. Попова**^{1,2}, **Р.Д. Дусмухамедов**³

¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

³ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Дусмухамедов Р.Д. Современные направления хирургического лечения осложнений первичной уретропластики при гипоспадии // РМЖ. 2016. № 8. С. 491–494.

Введение

Гипоспадия представляет собой аномальное развитие полового члена, особенностью которого является расположение отверстия мочеиспускательного канала не на верхушке пениса, а на нижней поверхности полового члена, на мошонке или в промежности [1–3]. Гипоспадия – одна из наиболее часто встречающихся врожденных аномалий в мужской популяции, обнаруживается у каждого 100–120-го мальчика. Для терапии гипоспадии предложено более 300 различных оперативных пособий, хотя при ее хирургическом лечении частыми осложнениями являются свищи и стриктуры уретры [2]. По мнению большинства исследователей, в основе причин этих осложнений – 2 основных фактора: с одной стороны, вариабельность клинических форм этой аномалии, с другой стороны, многообразие методических подходов к хирургическому лечению порока [4, 5].

Повторная уретропластика после первичного неудачного хирургического лечения гипоспадии является более сложной задачей, чем первичная уретропластика. При этом хирург не всегда располагает анамнестическими данными об исходной форме гипоспадии, типе выполненной пластической операции. Высокой является и частота осложнений при повторных операциях по сравнению с таковой при первичных – при повторных вмешательствах специалист имеет дело с остаточными тканями худшего качества [6].

В целом анализ результатов хирургического лечения осложнений после оперативного вмешательства по поводу гипоспадии свидетельствует об отсутствии единого клинического подхода, который позволил бы классифицировать осложнения после предпринятого оперативного лечения, что в конечном итоге способствовало бы последующему определению тактики терапии этих осложнений.

Цель работы – анализ литературных данных о современных подходах к терапии осложнений хирургического лечения гипоспадии.

Хирургическое лечение гипоспадии

В современной урологии можно выделить 2 принципиальных направления хирургического лечения гипоспадии: одномоментные и многоэтапные методы лечения. Одномоментные подходы использовались преимущественно в конце 1970-х – начале 1980-х гг., что было обусловлено опытом лечения этой патологии, разработ-

кой новых технологий и появлением технических возможностей: микрохирургических методов и инструментов, шовного материала, способов коагуляции и т. п. Одно- либо многоэтапные пластики имеют ряд преимуществ и недостатков, при этом для всех больных не может быть предложен унифицированный подход к лечению гипоспадии [1, 2, 4].

Одним из этапов уретропластики при гипоспадии является выпрямление полового члена. Этот этап до 1980-х гг. рассматривался преимущественно в качестве самостоятельного хирургического этапа. Впоследствии большое значение в искривлении кавернозных тел стало уделяться дефициту колеи по вентральной поверхности полового члена и в меньшей степени – эмбриональным тканям, так называемой «хорде». В рамках усиления тенденции к выполнению одномоментных операций при хирургическом лечении гипоспадии выпрямление кавернозных тел обеспечивалось радикальной мобилизацией кожи полового члена – декутанризацией при сохранении так называемой *urethral plate* («уретральной дорожки»), которая в дальнейшем использовалась в создании неоуретры. Этот подход – сохранение уретральной дорожки – основан на том, что она не содержит соединительнотканые волокна и не является причиной искривления полового члена. Использование ее при создании неоуретры создает условия для синхронного роста неоуретры с кавернозными телами, позволяя избегать образования циркулярных анастомозов при уретропластике [2, 4].

Все эти факторы способствовали развитию вмешательства «укрывающего лоскута» (*onlay flap*), в основе которых – сохранение при выпрямлении кавернозных тел «уретральной дорожки», на которую при уретропластике накладывается выкроенный из местных тканей лоскут на питающей ножке, как правило, из крайней плоти. Важнейшим недостатком данного метода является то, что нередко после широкой мобилизации кожи полового члена не достигается полноценное выпрямление кавернозных тел, и это требует выполнения пластики белочной оболочки по дорзальной поверхности по Nesbit. Такое вмешательство приводит к укорочению полового члена, что у пациентов с гипоспадией является крайне нежелательным в связи с тем, что в большинстве случаев у этих больных половой член уже уменьшен по сравнению с возрастной нормой.

Для улучшения условий выпрямления кавернозных тел S. Perović, F. Vukadinovic (1994) предложили осуществ-

ление частичной мобилизации «уретральной дорожки», которая остается фиксированной в области головки и проксимально смещенного наружного отверстия уретры [7]. При отсутствии в таких случаях удовлетворительного выпрямления кавернозных тел авторы рекомендовали полную мобилизацию «уретральной дорожки» вместе с прилегающей проксимально уретрой, при необходимости – пересечение «дорожки». Образовавшийся дефект в таких случаях восполняется перемещенным трубчатым лоскутом на ножке. Осложнения отмечались исследователями в 5% случаев. В то же время С. Flack, R. Walker (1995) отметили 25% осложнений при использовании такого подхода к хирургическому лечению гипоспадии [8]. Изучение отдаленных результатов показало в ряде случаев развитие ротационного искривления и асимметрии полового члена, что явилось основанием для авторов рекомендовать использовать для создания неоуретры лоскут, выкроенный из двух листов крайней плоти [9].

В 1994 г. W. Snodgrass et al. была предложена операция, которая в настоящее время является наиболее популярной у специалистов – сторонников одномоментных оперативных вмешательств – *tabularized incised plate* (TIP) [10–13]. Эта операция сочетает достоинства «тубуляризирующих» и «укрывающих» операций. После выпрямления кавернозных тел путем их мобилизации сохраняется «уретральная дорожка», по средней линии производится продольный послабляющий разрез, формируется уретра по принципу Duplay I. Закрывание дефекта производится расщепленными перемещенными листками крайней плоти. Частота осложнений при использовании такого метода лечения дистальных форм гипоспадии – до 7%, а при лечении проксимальных форм – до 11% [14].

На сегодняшний день двухэтапная пластика является широко используемым методом лечения гипоспадии проксимального отдела полового члена, мошонки и пенисформной формы заболевания с искривлением полового члена [15]. На первом этапе проводится выпрямление пениса, удаляется деформированная ткань, а также проводится замещение уретральной площадки ауто-трансплантатом из кожи препуциального мешка или слизистой оболочки щеки. На втором этапе уретральная площадка замыкается в трубку [16]. F. Ferro et al. (2002) на основании результатов анализа использования различных методов хирургического лечения гипоспадии пришли к выводу о необоснованности отказа от двухэтапного подхода. В связи с этим многие специалисты даже при наличии отработанных одноступенчатых методов лечения рекомендуют выполнять двухэтапное вмешательство [17].

Выполнение пластики при хирургическом лечении проксимальной гипоспадии характеризуется высоким риском осложнений, к которым относятся формирование уретро-кожного свища, незаращение послеоперационных ран, стеноз мягких тканей.

В 1973 г. впервые была описана методика создания так называемого «гидроизоляционного» слоя [18]. После введения в практику данного усовершенствования рядом исследователей были описаны различные способы его применения при хирургическом лечении гипоспадии, при этом частота формирования свища была низкой [19, 20]. В последнее время появились сообщения о выполнении одномоментных корригирующих операций с использованием свободного лоскута слизистой щеки, особенно при лечении тяжелых форм гипоспадии [21]. При этом, например, F. Ferro et al. (2002), Y. Hayashi et al. (2001) и M. Gershbaum et al. (2002) предлагают индивидуальный подход, на основании которого

следует выбирать одно- или двухэтапную тактику хирургического лечения гипоспадии [17, 22, 23]. G. Barbagli et al. (2005) выполнили сравнительное исследование применения одно- и многоэтапной уретропластики, а также использования для этих целей пенильной кожи и слизистой щеки. Было отмечено, что эффективность применения одноэтапной техники была выше, чем многоэтапной (82,7 и 67,7 % соответственно). Относительно выбора пластического материала для выполнения многоэтапной процедуры авторы сообщают, что применение ткани слизистой оболочки щеки предпочтительнее по сравнению с использованием кожного лоскута (82,3 и 50,0% соответственно). В то же время при выборе одноэтапного метода лечения гипоспадии различия по эффективности практически отсутствовали, значения показателя составили 81 и 80% соответственно [6].

Осложнения хирургического лечения гипоспадии

Осложнения хирургического лечения гипоспадии развиваются как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде. Специалисты отмечают высокую частоту развития послеоперационных осложнений при применении одноэтапной коррекции – до 59% случаев, в то время как при реализации двухэтапной схемы частота осложнений значительно ниже – около 6%.

Лечение гипоспадии, выполненное в раннем детском возрасте, может существенно влиять на мочеиспускание и сексуальную функцию у взрослых [5, 20]. Однако большинство исследований результатов хирургического лечения гипоспадии было посвящено рассмотрению краткосрочных эффектов, и лишь отдельные авторы оценивали долгосрочные косметические и функциональные последствия вмешательства [5, 24]. A. Turchi, P. Hobeke (2013) полагают, что необходимо уделять большее внимание изучению косметических и психосексуальных аспектов результатов применения различных хирургических техник в период пубертата, учитывая влияние хирургического лечения на качество жизни взрослого человека [13].

В.И. Русаковым (1988) были определены виды осложнений лечения гипоспадии, к которым относятся:

- сужения или деформации уретры;
- сужения уретры и искривление полового члена;
- сужения и свищи уретры;
- множественные рубцы или остатки кожной трубки;
- дефекты уретры;
- инфильтрат мошонки [25].

Такая же структура осложнений была предложена А.С. Переверзевым и др. (2000) на основании 30-летнего опыта лечения 1197 больных с гипоспадией детского возраста. При этом общая частота осложнений составила 15,5%, наиболее частыми были свищи уретры (78%), а также расхождение краев раны (10,4%) [4].

П.П. Продеус (2003) разделяет осложнения лечения гипоспадии на острые, требующие лечения в ближайшем периоде после хирургического лечения, и хронические. К острым осложнениям автор относит: гематомы, нагноение послеоперационной раны, уретрит, орхит, отек полового члена, некроз лоскута. В качестве хронических осложнений автор рассматривает: кожно-уретральные свищи, стриктуры (в т. ч. меатостеноз), расхождение краев раны, рост волос в уретре, дивертикулы уретры, сохранение искривления полового члена, косметические дефекты [26].

Лишь несколько лет назад хирургами стало уделяться больше внимания косметическому результату лечения и его восприятию самим пациентом, а также влиянию

лечения гипоспадии на психологическое состояние [27]. Многие авторы стали обращать внимание на наличие проблем в повседневной жизни, в частности сексуальных проблем, после хирургического лечения гипоспадии, что отражает неудовлетворенность пациентов результатами, которые ранее было принято считать стандартными. В частности, оказалась недооцененной важность косметического результата, было установлено, что нередко удовлетворительный внешний вид имеет большее значение для пациента в отличие от хирурга [27, 28].

Безусловно, большинство осложнений первичного лечения гипоспадии – стеноз отверстия уретры, уретральные свищи, несостоятельность неоуретры – требуют дополнительных корригирующих операций. Таким образом, потребность во вторичном хирургическом вмешательстве после операций по поводу гипоспадии может выступать в качестве показателя эффективности лечения и качества оказания медицинской помощи. Показано, что общая частота повторных вмешательств при гипоспадии составляет 15,7%, а при дистальной гипоспадии – 8% [4, 20].

Известно, что неудачи уретропластики и образование свищей неоуретры являются во многом результатами развития ишемического некроза тканей, и этому может способствовать электрокоагуляция при выполнении вмешательств. Некоторые специалисты при выполнении операции применяют временное наложение жгута или турникета на основание полового члена с обработкой раневой поверхности марлевым тампоном, смоченным в ледяном солевом растворе с добавлением адренормиметиков [29].

Касаясь техники выполнения вмешательств, W.T. Snodgrass, M.T. Nguyen (2002) утверждают, что разрез мочеиспускательной пластинки не должен продолжаться до кончика полового члена, т. к. это может привести к стенозу отверстия мочеиспускательного канала [11]. Тем не менее результаты гистологических исследований свидетельствуют о том, что под пластинкой находится здоровая, васкуляризованная соединительная субэпителиальная ткань, и не было найдено доказательств того, что субэпителиальная ткань на вершине головки отличается от таковой под пластинкой [30].

A.J. Holland, G.H. Smith (2000) предположили, что применение TIP-пластики у мальчиков с узкой уретральной пластинкой (<8 мм) приводит к росту риска осложнений. Авторы отметили, что риск формирования свища увеличивается при неглубокой головке с шириной <8 мм, при этом не было предоставлено доказательств того, что такой разрез действительно увеличивает итоговую истинную ширину неоуретры [31].

В исследовании A. Elbakry (2011) был перечислен ряд факторов, способствующих плохому заживлению неоуретры и приводящих к формированию свищей: механические факторы, ошибки в технике операции, приводящие к развитию ишемии тканей. Авторы полагают, что любой из этих факторов может выступать в качестве причины формирования фистул. Предрасполагающим фактором может быть и техника ушивания послеоперационных ран, при этом исследователи отмечают, что при выполнении подобного рода операций предпочтительно внутрикожное ушивание [32].

Лечение осложнений хирургического лечения гипоспадии

Повторная уретропластика после неудачного первичного оперативного лечения гипоспадии является достаточно сложной задачей. Важнейшей проблемой для хирурга является достаточно часто отсутствие сведений

о предыдущем лечении, об исходной форме гипоспадии, а также о варианте выполненного вмешательства. В связи с этим нередко частота осложнений при повторных операциях бывает значительно выше, чем при первичных вмешательствах [6].

Известно, что повторные вмешательства по поводу гипоспадии повышают риск рецидивирующего образования свищей и стриктур во многом вследствие того, что кожа на вентральной поверхности ствола полового члена даже при первичной гипоспадии хуже васкуляризована вследствие отсутствия вентральной мясистой оболочки (*dartos*). Поэтому предпосылкой к образованию свищей могут быть ее отсутствие и, как следствие, невозможность «вставки» между швом на уретре и кожным швом. Повторные операции могут усугублять это состояние вследствие наложения эффекта рубцевания тканей. А.К. Файзулин и др. (2008) рекомендуют при повторных хирургических вмешательствах по поводу гипоспадии использовать хорошо васкуляризованный лоскут на ножке из непосредственно прилежащей ткани, аналогично тому, как это осуществляется при выполнении TIP-уретропластики [33].

Касаясь техники повторных вмешательств при гипоспадии, следует отметить, что техника TIP при повторной уретропластике используется с одинаковой частотой как при первичной, так и при осложненной гипоспадии. Использование данного вида вмешательства при повторных операциях по поводу гипоспадии рассмотрено в работах W. Snodgrass et al., в которых авторы сделали вывод, что эффективность данного метода достигает 80%, тогда как при его использовании в рамках первичной уретропластики значение этого показателя составляет до 95% [10, 11]. Такие показатели приводят и другие исследователи [34–36]. В качестве наиболее частых осложнений регистрируются уретро-кожные свищи, а частота осложнений в различных лечебных учреждениях примерно одинакова и составляет от 15 до 28%.

R. Ehrlich, G. Alter (1996) предложили применение полнослойного расщепленного кожного трансплантата и лоскута на ножке из влагиальной оболочки при повторной пластике гипоспадии. При использовании двухэтапной процедуры 10 пациентам с неудачной пластикой гипоспадии в анамнезе лечение выполнялось с использованием различных сочетаний полнослойного расщепленного кожного трансплантата и лоскута на ножке из влагиальной оболочки. У 3-х пациентов лоскут из влагиальной оболочки использовался в качестве ложа для расщепленного кожного трансплантата, у других лоскуты из влагиальной оболочки были применены в качестве промежуточного слоя на втором этапе пластики. При анализе результатов было установлено, что у 8 больных не отмечалось стриктур и свищей. 2 пациента дожидались второго этапа пластики после успешного наложения полнослойного кожного перфорированного (расщепленного) трансплантата. Авторы сделали вывод, что сочетание уретропластики полнослойным расщепленным кожным трансплантатом и лоскутом из влагиальной оболочки является эффективным в сложных случаях после многократных неудачных попыток формирования неоуретры [37].

Для снижения риска осложнений лечения проксимальной гипоспадии было предложено множество модификаций хирургической техники. Концепция использования лоскута фасции оболочки мошонки впервые была описана более 40 лет назад [18]. Важность «водонепроницаемого» слоя была обоснована в исследовании, в котором была показана частота формирования свища на уровне 63% при операции без применения та-

кого метода, тогда как его использование снижало частоту этого осложнения до 4,5% [38]. В другом исследовании было описано применение двойного лоскута оболочки мошонки для предотвращения формирования фистулы после уретропластики по методике TIP (замыкание предварительно рассеченной пластинки) [39].

У 29 пациентов дорсолатеральный лоскут был развернут латерально для покрытия неоуретры (группа 1), у оставшихся 45 пациентов неоуретра была покрыта дорсальными двойными лоскутами дартоса (группа 2). В группе 1 фистула образовалась у 4-х пациентов, частичное несращение головки полового члена было обнаружено у 1 пациента. В группе 2 фистулы не образовались ни у одного пациента [40].

В другой работе сравнивалась частота осложнений при использовании одного слоя, двух слоев гидроизоляционных лоскутов, а также при TIP-уретропластике без применения гидроизоляционного лоскута [40]. В результатах подтверждено снижение риска формирования фистулы при применении дополнительного слоя в неоуретре. В 10-летнем обзоре оперативного лечения гипоспадии с применением гидроизолирующего слоя поверх неоуретры получена суммарная частота формирования фистулы в 5,9% [41].

С.Е. Horton, С.Д. Devine еще в 1970 г. проанализировали результаты применения тубуляризованной уретропластики свободным кожным трансплантатом у пациентов с многократными неудачными вмешательствами по поводу гипоспадии. Безволосый кожный трансплантат был взят из области гениталий либо из экстрагенитальной зоны [42]. Однако сегодня в качестве аргументов против использования свободного кожного лоскута рассматриваются отсутствие собственного кровоснабжения и неудовлетворительная васкуляризация от реципиентного ложа, а также низкая толерантность к воздействию мочи. К основным недостаткам применения свободных кожных лоскутов относятся их сморщивание, плохое приживление, внутрипросветный рост волос, гиперкератоз эпителия; образование свищей уретры, а также неудовлетворительные эстетические результаты (искривление, ротация пениса).

В качестве материала для пластики при гипоспадии с дефицитом кожи, требующей повторной операции, в настоящее время рассматривается буккальная слизистая [15]. Показано, что эффективность заместительной уретропластики вентральным трансплантатом составляет 84,5%, дорзальным – 96,2%. Недостатком пластики вентральным трансплантатом является образование дивертикулов.

Использование слизистой щеки в качестве «сухой» накладки рассматривается в качестве первого этапа двухэтапной пластики с последующей тубуляризацией (второй этап лечения) и является, по мнению ряда авторов, перспективным методом выполнения повторных вмешательств при гипоспадии. Например, Т. Hensle et al. (2002) сообщили об использовании слизистой щеки в виде трансплантата-трубки у 12 пациентов или в виде трансплантата-накладки у 35 больных, которым требовалось выполнение протяженной уретропластики. При этом общая частота осложнений была на уровне 32%, при использовании свободного трансплантата-трубки значение данного показателя составило 50%, а при применении трансплантата-накладки – 20% [43].

В работе J.J. Meeks et al. (2014) исследователи представили результаты успешной реконструктивной уретропластики у 15 пациентов с рецидивными протяженными стриктурами уретры после перенесенных в детстве вмешательств по поводу гипоспадии. В 12 слу-

чаях был использован трансплантат слизистой щеки, у 2-х больных применялся полнослойный кожный трансплантат с передней брюшной стенки [44].

Заключение

Анализ литературных данных о результатах хирургического лечения осложненной гипоспадии свидетельствует об отсутствии до настоящего времени единого клинического подхода к выбору метода хирургического вмешательства по поводу осложненных форм гипоспадии. Наиболее распространенными осложнениями являются стриктуры уретры, персистирующая гипоспадия, уретро-кожные свищи, дивертикулы, камни уретры, обструкция уретры из-за применения при пластике кожи с волосными фолликулами, а также искривление полового члена.

В настоящее время большинство исследователей сходятся в понимании необходимости должной оценки результатов лечения гипоспадии с функциональной и косметической точки зрения.

Общепризнанно, что результаты лечения сильно зависят от практического опыта хирурга и возраста пациента. Значимыми факторами риска, которые могут привести к необходимости повторных операций, являются мошоночно-стволовая и проксимальная стволовая формы гипоспадии, недостаточное покрытие неоуретры васкуляризованной тканью, а также возраст пациента старше 4-х лет.

Литература

1. Springer A., Krois W., Horcher E. Trends in hypospadias surgery: results of a worldwide survey // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. P. 1184–1189.
2. Snodgrass W., Villanueva C., Bush N.C. Duration of follow-up to diagnose hypospadias urethroplasty complications // *J. Pediatr. Urol.* 2014. Vol. 10 (2). P. 208–211.
3. Zhang S., Zhou C., Li F. et al. Scrotal-Septal Fasciocutaneous Flap Used as a Multifunctional Coverage for Prior Failed Hypospadias Repair // *Urol. Int.* 2016. Feb 20. [Epub ahead of print].
4. Переверзев А.С., Закленевец Е.И., Кузьминский Р.Ю. Актуальные проблемы детской урологии. Харьков: Факт, 2000. 265 с.
5. Ziada A., Hamza A., Abdel-Rassoul M. et al. Outcomes of hypospadias repair in older children: a prospective study // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. P. 2483–2485.
6. Barbagli G., Palminteri E., Guazzoni G. et al. One-stage and multi-stage penile urethroplasty in 60 adult patients after failed hypospadias repair: comparison between penile skin and buccal mucosa grafts // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 89 (abs. 322).
7. Perovic S., Vukadinovic F. Onlay island-flap urethroplasty for severe hypospadias // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. P. 711.
8. Flack C.E., Walker R.S. Onlay-tube-onlay urethroplasty technique in primary perineal hypospadias surgery // *J. Urol.* 1995. Vol. 154. P. 78–80.
9. Gonsalves R., Castellan M., Ibrahim E. et al. New concepts in feminizing gtnitoplasty: is the Fortun off flap obsolete? // *J. Urol.* 2005. Vol. 174 (6). P. 2350–2353.
10. Snodgrass W.T. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. P. 464–465.
11. Snodgrass W.T., Nguyen M.T. Current technique of tabularized incised plate hypospadias repair // *Urology.* 2002. Vol. 60. P. 157–162.
12. Snodgrass W.T. Snodgrass technique for hypospadias repair // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. P. 683–693.
13. Tourchi A., Hoebeke P. Long-term outcome of male genital reconstruction in childhood // *J. Pediatr. Urol.* 2013. Vol. 9. P. 980–989.
14. Алакина А.В., Зоркий С.Н. Оценка результатов операции Snodgrass при гипоспадии // *Андриология и генитальная хирургия.* 2010. № 2. С. 126.
15. Bracka A. A versatile two-stage hypospadias repair // *Br. J. Plast. Surg.* 1995. Vol. 48. P. 345–352.
16. Барухович В.Я. Двухэтапные операции при задней гипоспадии у детей // *Хирургия детского возраста.* 2013. № 3 (40). С. 64–68.
17. Ferro F., Zaccara A., Spagnoli A. et al. Skin graft for 2-stage treatment of severe hypospadias: back to the future? // *J. Urol (Baltimore).* 2002. Vol. 168 (4) Pt. 2. P. 1730–1733.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Наблюдение из практики: лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза

Профессор **Ю.Г. Аляев, к.м.н. Е.В. Шпоть, К.М. Мосякова**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В., Мосякова К.М. Наблюдение из практики: лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза // РМЖ. 2016. № 8. С. 495–497.

Введение

На сегодняшний день существуют различные виды лечения ангиомиолипомы (АМЛ) почки: хирургическое – резекция почки, нефрэктомия, а также малоинвазивные методы, включающие ангиоэмболизацию почечных сосудов, крио- и радиочастотную абляцию, лапароскопическую резекцию, нефрэктомию, и консервативное лечение. Хирургическое лечение (резекция почки или нефрэктомия) показано больным с крупными опухолями, когда риск разрыва АМЛ и забрюшинного кровотечения очень высок. Другим показанием к хирургическому лечению являются клинические проявления или интенсивный рост опухоли. Необходимо отметить, что лапароскопическая резекция почки по поводу АМЛ требует более деликатной работы, нежели при почечно-клеточном раке, в связи с высоким риском разрыва опухоли интраоперационно. Повреждение ангиомиоматозного узла до пережатия кровотока может привести к массивному внутреннему кровотечению, а грубые, поспешные манипуляции при мобилизации опухоли – к нарушению целостности капсулы, что снижает радикальность данного метода и повышает риск рецидива. Несмотря на немалые технические сложности, лапароскопическая резекция почки ведет к сохранению функциональной паренхимы почки, менее агрессивна, сопровождается меньшей частотой осложнений и легче переносится пациентами, однако при множественном характере образований не всегда является целесообразным выбором лечения данной группы пациентов. Имеются сведения о медикаментозном лечении АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом (ТС), генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся поражением нервной системы, кожи и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) разрешило применять для лечения АМЛ, ассоциированной с ТС, таргетный препарат эверолимус – ингибитор mTOR. В 2012 г. были представлены результаты III фазы международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению mTOR-ингибитора эверолимуса у больных с ТС. В исследование были включены 118 пациентов с ТС в возрасте 3–34 лет. Пациенты рандомизированы на 2 группы: с назначением эверолимуса (N=79) и плаце-

бо (n=39). На 24-й неделе исследования в группе эверолимуса у 54,9% пациентов отмечено уменьшение АМЛ в размерах, в группе плацебо изменений не наблюдалось. По окончании лечения в группе эверолимуса и в группе плацебо улучшение наступило у 80,3 и 3,0% больных соответственно. У 41,8% больных в 1-й группе зарегистрировано уменьшение размеров опухоли, которое сохранялось как минимум 5 мес [1]. Уменьшение АМЛ более чем на 50% от начального уровня произошло только у больных, принимающих эверолимус. Среди пациентов с уменьшением опухоли более чем на 50% на 12-й и 24-й неделе лечения эверолимусом редукция составила 56,5 и 78,3% соответственно [1].

За 40 мес у 56% больных в группе эверолимуса зарегистрировано уменьшение размеров опухоли. Уменьшение АМЛ более чем на 50% от начального уровня произошло только у больных, принимающих эверолимус, – 63% пациентов. Наиболее частым побочным проявлением был назофарингит – у 45% исследуемых [2].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 23 года. И/б № 48377/2015 (с 05.10.15 по 14.10.15).

Диагноз: множественные ангиомиолипомы почек.

Клинические проявления заболевания: периодически возникающая тянущая боль в поясничной области слева.

Краткие данные анамнеза: при профилактическом обследовании по месту жительства в марте 2014 г. по данным УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием выявлены множественные АМЛ обеих почек (максимальный размер образования левой почки – 60×45 мм, правой – 60×14 мм). При генетическом исследовании крови выявлена мутация в четвертом экзоне гена TSC2: с.С320А:р.А107Д. Состояние расценено как туберозный склероз (множественные АМЛ обеих почек). Консультирован в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализирован для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении: состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, кожные покровы и слизистые бледно-розовой окраски. Пульс 60 уд/мин, удовлетворительного наполнения, АД – 130/80 мм рт.ст. Жи-

вот при пальпации мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное. Моча визуально не изменена.

Данные лабораторных исследований, функциональное состояние почек

Общий анализ крови: лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,61 \times 10^{12}$ /л, Hb – 133 г/л, СОЭ – 9 мм/ч. Биохимический анализ крови: азот мочевины – 4,6 ммоль/л, креатинин – 0,56 мг/дл, глюкоза – 4,6 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (нормализованное отношение) – 1,1, протромбиновый индекс по Квику – 104%, фибриноген – 4,09 г/л.

Анализ мочи: pH – 5,0, лейкоциты – 0–1 в п/зр, эритроциты – 0 в п/зр.

При УЗИ: правая почка с четким, неровным контуром, размерами 115×56 мм. Паренхима толщиной до 18 мм, однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. В проекции среднего сегмента визуализируется объемное гиперэхогенное образование без аку-

стической тени размерами 35×30 мм. Подвижность почки сохранена.

Левая почка с четким, ровным контуром, размерами 112×54 мм. Паренхима толщиной до 18 мм, однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Подвижность почки сохранена.

В проекции среднего сегмента визуализируется объемное гиперэхогенное образование без акустической тени размерами 50×45 мм. Лимфатические узлы забрюшинного пространства не увеличены. Признаков тромбоза почечных вен и нижней полой вены не выявлено.

Мочевой пузырь с четким ровным контуром. Толщина стенки 3 мм. Содержимое анэхогенное. Патологических включений не обнаружено. Остаточной мочи нет.

Пациенту по поводу множественных АМЛ почек проводится лечение препаратом эверолимус 10 мг/сут (1 упаковка в месяц по 10 мг) с июля 2015 г. Переносимость препарата удовлетворительная. В начале лечения пациент предъявлял жалобы на стоматит, лечение которого проводилось местно с положительным эффектом. При контрольном обследовании отмечается положительная динамика. По данным УЗИ и МСКТ с контрастированием, субкапсулярно в правой почке определяются

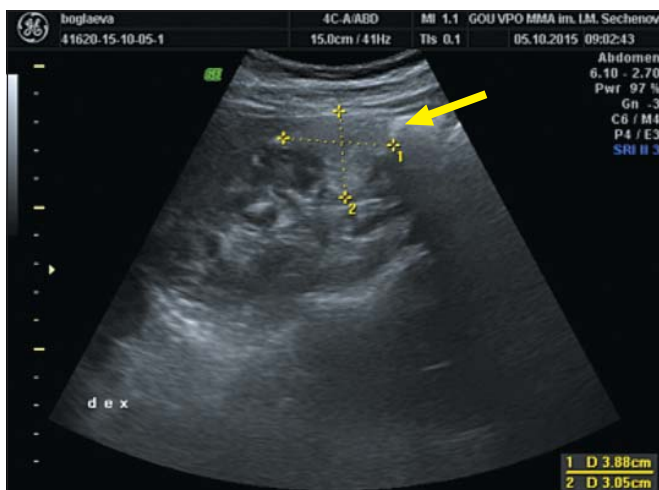


Рис. 1. Пациент Б., 23 года (05.10.15).
Ультрасонограмма правой почки. Визуализируется объемное образование (АМЛ) размерами 39×31 мм (указано стрелкой)

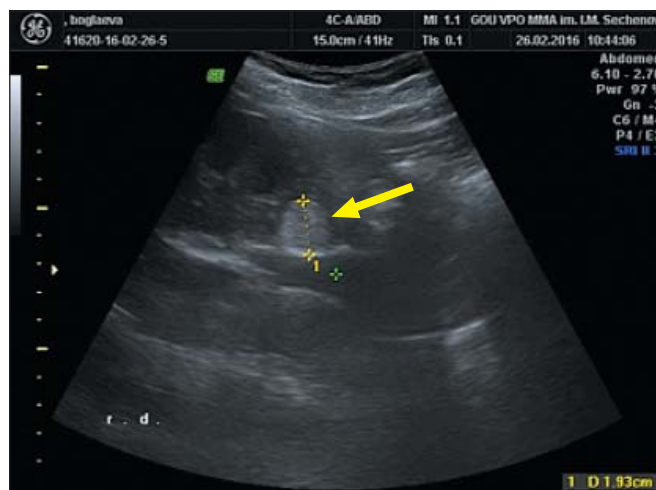


Рис. 2. Пациент Б., 23 года (26.02.16).
Ультрасонограмма правой почки. Визуализируется уменьшение объемного образования (АМЛ) до 19 мм (указано стрелкой)

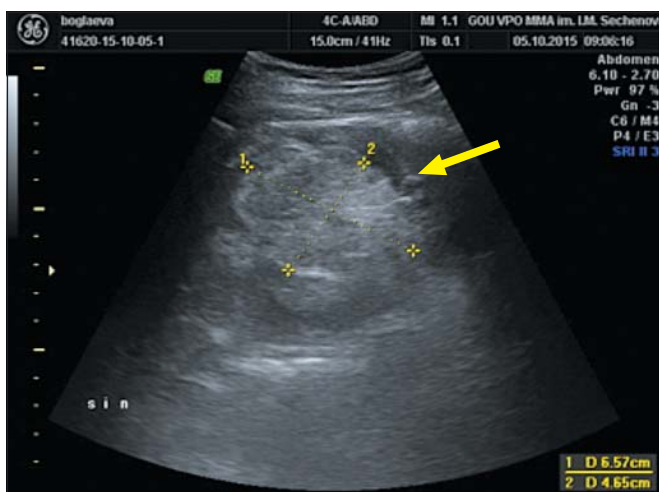


Рис. 3. Пациент Б., 23 года (05.10.15).
Ультрасонограмма левой почки. Визуализируется объемное образование (АМЛ) размерами 66×47 мм (указано стрелкой)



Рис. 4. Пациент Б., 23 года (26.02.16).
Ультрасонограмма левой почки. Визуализируется уменьшение объемного образования (АМЛ) до 56×42 мм (указано стрелкой)

АМЛ размерами от 2 мм до 18×22 мм (первоначальные размеры образования – 39×31 мм) (рис. 1, 2). В левой почке, деформируя синус, с линейным тяжем в центральной зоне визуализируется АМЛ размерами 56×42 мм (размеры опухоли от октября 2015 г. – 66×47 мм) (рис. 3, 4). В контрольных анализах крови – без существенных отклонений от нормы.

Заключение

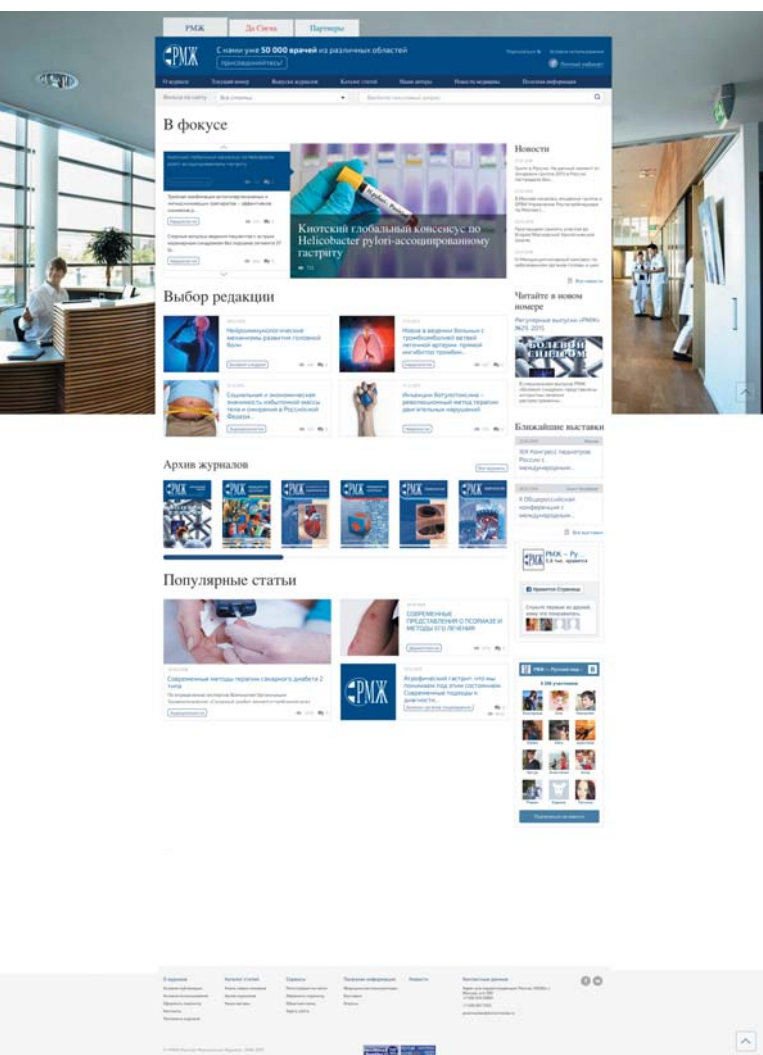
У пациента, принимающего эверолимус 10 мг/сут в течение 8 мес., зарегистрировано уменьшение размеров образований. По данным УЗИ органов мочеполовой системы и МСКТ органов брюшной полости с контрастированием выявлено уменьшение АМЛ обеих почек в среднем на 48,1%. Единственным нежелательным побочным эффектом был стоматит, лечение кото-

рого проводилось местно с положительным результатом.

Таким образом, медикаментозное лечение АМЛ приводит к уменьшению опухоли до параметров, при которых риск разрыва снижается и соответственно исчезает необходимость проводить хирургическое лечение, или по крайней мере позволяет подготовить пациента к малоинвазивному хирургическому лечению (крио- и радиочастотной абляции или лапароскопической резекции), при котором размер опухолевого узла является определяющим фактором.

Литература

1. Michael Frost, Klemens Budde, J. Chris Kingswood et al. EXIST-2 Examining everolimus in a study of TSC.
2. Bissler J.J. Urol. 2015. Vol. 193(4S). e763(abs.PD35-10).



На сайте «РМЖ» представлена вся информация о журнале

Вы можете оперативно знакомиться с новыми номерами журнала, до выхода печатной версии.

Наиболее важные и интересные статьи, по мнению редакции, представлены в разделе «В ФОКУСЕ» и «ВЫБОР РЕДАКЦИИ».

Доступен полный архив номеров журнала с удобными поисковыми системами.

Для авторов журнала представлены условия публикации статей.

Для пользователей сайта всегда доступны наиболее значимые новости медицины и анонсы предстоящих медицинских мероприятий (конференций, выставок, симпозиумов и пр.).

Также мы предлагаем Вам воспользоваться различными медицинскими калькуляторами и другими полезными сервисами.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большому количеству важных и интересных сервисов.

<http://www.rmj.ru/>



Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте

К.м.н. М.А. Страхов^{1,3,4}, д.м.н. Н.В. Загородний²,
д.м.н. А.В. Скороглядов^{1,3}, профессор Г.Д. Лазишвили¹, Т.Г. Гаев^{3,4}

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва

⁴ФБГУЗ «Клиническая больница № 86» ФМБА России, Москва

Для цитирования. Страхов М.А., Загородний Н.В., Скороглядов А.В. и др. Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте // РМЖ. 2016. № 8. С. 498–504.

Остеоартрит (ОА) – заболевание, которое наблюдается преимущественно в возрасте старше 60–65 лет. Предметом дискуссии являются пациенты в возрасте до 45 лет с ранним ОА, который встречается в 2% всех случаев постановки этого диагноза [1]. Почему?

Во-первых, потому, что ОА является заболеванием, которое развивается поэтапно. И однажды выявленная в молодом возрасте ранняя стадия ОА со временем станет поздней. А пациент, имея поставленный диагноз, уже никогда не сможет не учитывать выявленных изменений в своем образе жизни.

Во-вторых, потому, что огромная часть пациентов с ОА просто не знает о том, что у них есть это заболевание. Для ранних стадий характерны бессимптомное течение заболевания и игнорирование пациентом первичных болей, а значит, психологическая недооценка своего состояния.

В-третьих, именно при раннем ОА наиболее эффективны профилактические и лечебные мероприятия, которые позволяют замедлить прогрессирование заболевания, восстановить первичные дефекты хряща, полностью устранить болевой синдром и нарушения биомеханики.

Таким образом, цель, которую ставят авторы, – посмотреть на пациента с ОА другими глазами: не как на пациента, которому уже не помогает консервативная терапия и выставлены показания к протезированию, а как на пациента, у которого вовремя не были использованы возможности профилактики и терапии, позволяющие отодвинуть развитие такого заболевания, как ОА.

Традиционные задачи, которые стоят перед исследователями конкретного заболевания, – рассмотреть этиологию, патогенез, клинику, диагностику, лечение и профилактику ОА, используя данные литературы, доказательную медицину, собственный клинический опыт. Немного изменим терминологию и расставим акценты на самых значительных деталях.

Портрет пациента

Кто он, пациент с ранним ОА? По сути, это мы с вами со своими полезными и вредными привычками. Известно, что основой здорового образа жизни являются спорт и физическая нагрузка, на что направлен, например, возрожденный в стране комплекс ГТО. Но нагрузки бывают разные. В профессиональном спорте это скорее перегрузки. И без должной подготовки, разминки, постепенного увеличения нагрузок организм атлета

просто может не справиться и сорваться, и у спортсмена возникнет боль, он может получить травму или у него разовьется хроническое заболевание.

По данным ФНКЦ спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, достаточно большой выборки (4958 обращений спортсменов сборных команд России за 4 года – с 2010 по 2013), частота обращений спортсменов по поводу травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата составила 72%, большая часть которых – 44% – относятся к спортивным травмам. Атлеты находятся в группе риска развития раннего ОА, поэтому важно учитывать особенности возникновения, диагностики и лечения заболевания при занятиях спортом.

Спортивный травматизм отличается от привычного бытового. В структуре повреждений спортивные травмы составляют 2–5% от общего травматизма. Для России выделяют следующие наиболее травмоопасные виды спорта: регби, хоккей, бокс, боевые виды борьбы, футбол, конный спорт, баскетбол, гребной слалом. Структура травмоопасных видов спорта имеет национальные особенности с учетом предпочтений и сложившихся традиций. Под воздействием стрессового фактора травмы на соревнованиях случаются в 3,45 раза чаще, чем на тренировках. И в качестве основной причины травм рассматривается несоблюдение тренировочного режима. Около 50% всех повреждений приходится на нижние конечности, из которых от 12 до 20% – повреждения коленного сустава и около 15% – повреждения голеностопного сустава [2].

Особенностью спорта в настоящее время является его «омоложение». Травмы при профессиональных нагрузках в детском и подростковом возрасте приводят к повреждению участков опорно-двигательного аппарата, которые наиболее чувствительны к ним в этом периоде жизни, – зон роста. Поэтому у юных профессиональных спортсменов наблюдается преобладание костной патологии над повреждениями мягких тканей [3].

В последнее время в медицине рассматривают развитие заболеваний и последующее лечение пациентов через призму коморбидности или сопутствующей патологии, зачастую значительно ухудшающей течение основного заболевания и определяющей сложности лечения пациента. Спортом (каким бы он ни был: профессиональным или любительским, коммерческим или просто фитнесом) занимаются самые разные люди. И у многих из них уже есть медицинские проблемы – дегенеративные или воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата или последствия ранее полу-

ченных травм. Это особая коморбидность. Не та, из-за которой приходится с осторожностью подбирать фармакотерапию пожилому человеку, страдающему артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а та, из-за которой многие заболевания развиваются быстрее, протекают тяжелее или имеют атипичное течение.

Среди этих факторов риска развития ОА – часто встречающийся синдром гипермобильности суставов. В таких видах спорта, как художественная гимнастика, фигурное катание, тренеры специально отбирают детей с синдромом гипермобильности, т. к. их способности в вышеперечисленных видах спорта обычно лучше, чем у их сверстников [4].

Можно наблюдать наслоение травм на проблемы развития соединительной ткани в юношеском возрасте. Например, болезнь Осгуда – Шлаттера в подростковом возрасте чаще встречается у мальчиков. Фактор полового диморфизма уходит на второй план на фоне значительных физических нагрузок. Травматизация апофиза бугристой большеберцовой кости становится основной причиной того, что это заболевание встречается в профессиональном спорте примерно одинаково часто и у мальчиков, и у девочек [5].

В ряде ситуаций фоном, на котором возникает ОА, могут быть диспластические поражения опорно-двигательного аппарата. В этом случае этиология раннего ОА должна рассматриваться как смешанная. Еще один предрасполагающий фактор – хроническая травматизация, приводящая к возникновению асептического воспаления и последующей деструкции тканей [6]. Вследствие воздействия особых предрасполагающих факторов в спорте возникают нетипичные для обычной популяции болезни напряжения и истощения: энтезопатии, тендиниты, синовиты, бурситы, фасциты и мио- и тендопатии на их основе; остеохондропатии; эпифизиолиты и стресс-переломы; замедленный остеогенез; «спортивная женская триада»; ранний ОА [7].

Женский организм в принципе имеет особенности, связанные с повышенной травматизацией и предрасположенностью к развитию раннего ОА. К этим особенностям относится меньший, чем у мужчин, фронтальный угол между бедром и голенью; меньшая ширина межмышечковой вырезки, к которой прикрепляется крестообразная связка; меньшая, чем у мужчин, сила мышц бедра, и несогласованность работы мышц-антагонистов; возможные изменения гормонального профиля и, как следствие, развивающиеся на этом фоне дисплазии связочного аппарата [2, 8, 9].

Имеют место особенности, связанные с психотипом людей, активно занимающихся спортом. Особенно ярко это заметно при появлении признаков «женской триады» в детском возрасте, когда имеется связь с конкретным видом спорта, психологической зависимостью от тренера и родителей. Поэтому в лечении таких детей могут возникать большие сложности [2, 9].

Важно учитывать особенности, связанные с мотивацией в спорте. Направленность на спортивный результат, на реализацию в спорте способствует появлению сдвига периодов восстановления за счет ранних нагрузок при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Положительным моментом такого сдвига является сокращение общего срока функциональной перестройки в восстановительном лечении за счет направленного роста сосудов на ранних этапах регенераторных процессов в тканях. Отрицательным является то, что спортсмен может перейти к чрезмерным нагрузкам, не дождавшись восстановления тканей поврежденной области, что может привести к повторной травме [10].

Анализ традиционных факторов риска развития ОА показывает, что в спорте эти факторы тоже имеют особенности.

Важный момент в жизни и карьере каждого спортсмена – сбалансированное питание. В погоне за желанием сделать питание таким, чтобы был достигнут наивысший спортивный результат, используются различные биологически активные пищевые добавки и белковые субстанции. Решение о приеме той или иной субстанции принимается самим спортсменом под влиянием тренера, других атлетов или рекламы, и часто спортсмен даже не представляет, как будет действовать на него та или иная добавка и какими будут последствия такого приема. В истории спорта есть примеры неудачных результатов приема некоторых опасных веществ известными в прошлом атлетами. Спортсменка из ГДР Хайди Кригер при подготовке к соревнованиям употребляла стероиды и другие запрещенные препараты. Тренер давал ей мощный стимулирующий коктейль, после чего толкательница ядра в 1986 г. выиграла чемпионат Европы. По окончании спортивной карьеры спортсменка находилась в ужасном психологическом состоянии, депрессии, т. к. наблюдала выраженные изменения в организме и не могла понять, кем же она является на самом деле – женщиной или мужчиной. В итоге Хайди Кригер сделала операцию по смене пола и стала мужчиной [11].

На фоне допинговых скандалов профессиональные атлеты и их персонал очень внимательно относятся к принимаемым субстанциям. А вот в любительском спорте допускается прием сомнительных препаратов. Важно отметить очень большую насыщенность рынка биологически активными добавками (БАД), которая стала возможной благодаря упрощенной регистрации БАД как химико-фармацевтической продукции или как продукции медицинского назначения. И даже БАД, которые известны и пользуются популярностью в медицинском сообществе, часто не имеют достаточной доказательной базы относительно своего действия и отдаленных последствий применения [12].

С точки зрения генетической предрасположенности считается, что наследственные нарушения и мутации коллагена II типа, наследственные заболевания костей и суставов, врожденные дисплазии, расовая или этническая принадлежность могут способствовать развитию ОА. Но на заболеваемость влияют не только генетические риски, но и среда обитания, и национальные традиции поведения и питания. Однако при сравнении заболеваемости ОА в США (7% населения) и на постсоветском пространстве (6,43%) разница будет уже не так заметна [6].

Один из самых значительных факторов риска ОА – избыточный вес. Так, у женщин с ожирением гонартроз развивается в 4 раза чаще, чем у женщин с нормальным весом. А тазобедренные суставы при ожирении подвержены риску поражения меньше, чем коленные. В спорте зачастую идет привязка к весовой категории, поэтому если спортсмен критического веса знает о проблемах с тем или иным суставом, но продолжает нагрузки для достижения спортивного результата, он неизбежно приближает обострение заболевания [1, 13].

«Синдром офисного колена» – это вариант раннего ОА у людей, ведущих сидячий, малоподвижный образ жизни. Отсутствие динамической нагрузки приводит к преобладанию статических нагрузок и, как следствие, изменениям тканей коленного сустава. Синдром стали выделять в последние десятилетия, когда с внедрением компьютеров офисная работа стала более популярной. Согласно предварительным данным, для того чтобы у офис-

ного работника развился «синдром офисного колена», ему нужно просидеть на рабочем месте в течение 20 лет примерно в одной позе (по 8 часов в день, с учетом выходов и отпусков). Однако ситуация кардинально меняется, если человек страдает от ожирения. Этим людям для развития синдрома хватит всего 10 лет – ожирение увеличивает нагрузку на коленный сустав в 2 раза [14, 15].

Дополнительные риски создают системные и перенесенные инфекционные заболевания суставов. Ревматоидный, псориатический артрит, артрит при клещевом энцефалите, гонорейный, туберкулезный артрит, перенесенная гнойная эмпиема сустава, кристаллические артриты являются неблагоприятным фоном для раннего ОА и у обычных людей, и у спортсменов, но на фоне нагрузок степень прогрессирования поражения суставов усиливается [1, 13].

Заболеваемость ОА резко увеличивается с возрастом – более 1/3 лиц пожилого и старческого возраста. Среди больных молодого возраста преобладают мужчины, пожилого возраста – женщины. По данным разных авторов, лица молодого возраста с ОА – это те 2% населения, о которых уже говорилось. Подавляющее большинство этих пациентов – спортсмены [1]. В нашей практике были случаи постановки диагноза ОА у детей 11–14 лет (безусловно, с учетом коморбидности пациента). Постановка диагноза основывалась на наличии хотя бы одного признака из каждой группы клинических симптомов: болевого синдрома, нарушения биомеханики и любого из рентгенологических признаков.

Диагноз

К клиническим симптомам, связанным с болью, относятся: «механический» характер боли, связанный с движением; утренняя скованность до 30 мин с последующим облегчением; по мере прогрессирования заболевания интенсивность боли увеличивается, и она не исчезает после отдыха и появляется в ночные часы; болезненные точки и плотные утолщения по краю суставной щели; ощущение напряженности в суставе; умеренные признаки воспаления или синовита [16].

Клинические симптомы, связанные с нарушением биомеханики: ограничение объема движений, формирование контрактур; снижение функциональных возможностей сустава при осуществлении повседневной и профессиональной деятельности; крепитация, щелчки при движении в суставе; нестабильность в суставе; возникновение внешних деформаций сустава или всей конечности [16].

Рентгенологические признаки ОА: сужение суставной щели, уплощение и деформация суставных поверхностей, появление кистоподобных образований, формирование подвывихов, искривление оси конечности, наличие краевых костных разрастаний, субхондральный остеосклероз, хондроматоз сустава, рентгенологические диспластический или посттравматический компоненты [17].

Чем и как помочь? И главное, как предупредить прогрессирование?

Основные задачи, которые стоят перед врачом при лечении раннего ОА:

1. Купирование болевого синдрома.
2. Восстановление и сохранение биомеханики сустава.
3. Профилактика прогрессирования ОА.
4. Восстановление поврежденного хряща.

Медицинским сообществом и большинством международных организаций признается необходимость комплексного подхода к лечению ОА. Для достижения

максимального эффекта необходимо комбинировать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [18].

Среди нефармакологических методов значительная часть имеет на момент публикации хорошую доказательную базу и консенсус международных экспертов, в связи с чем эти методы приводятся во многих международных рекомендациях: AAOS (Американская Академия Ортопедической Хирургии), OARSI (Международное общество по изучению остеоартрита), EULAR (Европейская антиревматическая лига) и др. [18].

Нефармакологические методы, зарекомендовавшие себя в клинической практике, следующие: доступ к информации и обучение пациента образу жизни в условиях болезни; обучение навыкам ходьбы с разгрузкой больной конечности; лечебная гимнастика для укрепления мышц и поддержание амплитуды движений (упражнение на сопротивление, силовые тренировки), в т. ч. ЛФК в бассейне (плавание, аквааэробика); стимуляция пациентов с избыточным весом к его снижению; использование разгрузочных приспособлений: трости или костыля – при одностороннем поражении, ходунков – при двухстороннем; использование супинаторов и боковых клиновидных стелек для стабилизации конечности во время ходьбы; при наличии вальгусной или варусной деформации – использование коленного бандажа, который позволяет уменьшить выраженность биомеханических нарушений и болевого синдрома [18].

Из физиотерапевтических воздействий доказательной базой обладают следующие методы лечения: физиопроцедуры, электромиостимуляция, иглорефлексотерапия, бальнеотерапия и спа-терапия (с использованием термальных ванн с минеральной водой) рекомендованы при множественных поражениях суставов [18].

Но не все методы нефармакологического и физиотерапевтического воздействия имеют доказанную эффективность. К таким методам, применяющимся тем не менее в комплексной терапии раннего ОА, относятся массаж, подводное и сухое вытяжение, лазеротерапия, холодовая терапия, местнораздражающие лекарственные вещества, аппликаторное и зональное воздействие, иммобилизации индивидуальными повязками из полимерных бинтов, комплексное ортезирование, тейпирование и ряд других методов [16].

Особые подходы требуются к группе пациентов молодого возраста с ранним ОА, спортсменам, у которых стоит уделять внимание изменениям режима нагрузок, организационным решениям, профилактическим мероприятиям. Легче предотвратить спортивную травму, чем лечить ее последствия.

Что включает в себя изменение режима нагрузок? Выключение спортсмена из соревновательного процесса и подготовки к нему, снятие физических нагрузок с области поражения, индивидуальная проработка поврежденной области с помощью гимнастики, направленной на разгрузку заинтересованного сегмента, усиление мышечного корсета и тонуса [19, 20].

Составляющие организационных решений: контроль над соблюдением сроков этапного восстановления, медицинские освидетельствование и экспертиза, совершенствование программ углубленного медицинского обследования, разработка единых алгоритмов лечения и реабилитации пациентов с одинаковыми проявлениями, введение электронных паспортов или историй болезни, предотвращение перетренированности и обучение своевременному ее выявлению [19, 20].

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, к которым относятся: медицинская подго-

товка тренерского состава, врачебный контроль над тренировочным процессом, анализ причин заболеваемости и механизма травмы, их тяжести и последствий, подготовка комплекса ответных действий программного характера по профилактике травматизма, анализ эффективности существующих программ профилактики [21].

Прекрасным примером эффективности профилактического подхода к спортивному травматизму является предложенная ФИФА программа «11+». Программа содержит стратегию сокращения футбольного травматизма и популяризации футбола в качестве оздоровительно-го досуга. Реализация предусматривала выполнение комплекса упражнений различного уровня для разминки игроков под контролем тренерского и медицинского персонала. Полученные результаты свидетельствуют о доказанном снижении травматизма в футбольных командах, поддерживающих программу «11+», во время тренировок на 37%, во время матчей – на 29% [21].

Другая часть комплексного подхода к лечению раннего ОА включает использование фармакологических средств. Особенностью лекарственного обеспечения у спортсменов является использование только разрешенных фармакологических средств и препаратов [18].

В качестве эффективного начального анальгетика для лечения легкой и умеренной боли рекомендуется использовать парацетамол в дозе до 4 г/сут. Парацетамол является центральным ненаркотическим анальгетиком и обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами, не имеет связанных с ними побочных эффектов, характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Может быть причиной нарушений работы печени, кровеносной системы и почек. Одномоментное эпидемиологическое исследование КОРОНА-2, проведенное в России, показало, что в нашей стране парацетамол назначают как первый анальгетик только 4% врачей, 96% предпочитают НПВП. Парацетамол – не профилактический препарат, может использоваться только на фоне обострения ОА [22].

Основой противовоспалительной терапии при ОА традиционно являются НПВП, направленные на купирование болевого синдрома (с использованием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2) при желудочных рисках и отказе от НПВП при сердечно-сосудистых рисках). Эффективность данной рекомендации – 93%. Кардиоваскулярные риски в спорте никто не отрицал – достаточно вспомнить синдром внезапной смерти. Однако по сравнению с риском у пациентов, имеющих коморбидные заболевания в пожилом возрасте, такие риски в спорте незначительны. И целая система углубленных медицинских обследований (УМО) существует для того, чтобы своевременно выявить возможные нарушения в организме атлетов и предотвратить подобные ситуации. Терапия НПВП, однако, имеет свои особенности. Как правило, лечение острого болевого синдрома и воспалительных реакций проводится большими дозами за максимально короткое время. Авторы используют болюсный прием препаратов, заключающийся в чередовании периодов приема препарата и периода отдыха, во время которого пациент может усиливать нагрузку на поврежденный сегмент конечности. В том случае, если усиления болевого синдрома при нагрузке не происходит, прием препарата прекращается, если болевой синдром по-прежнему есть, то пациент переходит к следующему курсу. За счет такой периодизации назначений удастся снизить количество употребляемых НПВП. Данная группа препаратов не может использоваться, как профилактическая и назначается только при обострении раннего ОА [16, 18, 22].

Внутрисуставные инъекции пролонгированных глюкокортикоидов могут быть назначены, согласно рекомендациям OARSI, при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии, т. е. при наличии сильной боли в суставе [16, 18]. Если у пациента отмечается сильная боль, то это всегда обострение. Но у глюкокортикоидов больше минусов, чем плюсов. Локальное введение в сустав этих препаратов разрешено антидопинговым законодательством, но всегда сопряжено с системным ответом организма атлета и рекомендуется во внесоревновательный период. Внутрисуставное введение приводит к регрессу синовиита и болевого синдрома, но способствует перестройке обменных процессов в тканях и прогрессированию изменений в суставе в отдаленный период после лечения, особенно на фоне продолжающихся нагрузок на конечности. Также считается, что инъекции этой группы препаратов являются одной из основных причин разрыва мышц и сухожилий при периартикулярном введении. Считаем возможным совсем отказаться от использования глюкокортикоидов в лечении раннего ОА.

Предпочтения авторов связаны с внутрисуставными инъекциями связанного гиалуроната, которые, по данным OARSI 2010 г., имеют эффективность 64%. Использование препаратов связанной гиалуроновой кислоты (ГК) приводит к уменьшению болевого синдрома, снижению воспаления в суставе, восстановлению биологического равновесия и регенераторных процессов, улучшению биомеханики суставов. ГК является основой для формирования основного компонента матрикса хряща – агрекана. Введение гиалуронатов при раннем ОА проводится внутрисуставно и периартикулярно с определенной периодичностью в зависимости от рекомендаций по использованию конкретного препарата [16, 18].

Однако отношение к доказанному действию препаратов ГК в последние годы изменилось. AAOS в 2013 г. и OARSI в 2014 г. на основании обзора ряда последних исследований понизили рейтинг использования препаратов ГК до негативного, высказывая сдержанный подход к их использованию. Во многом такая ситуация стала следствием того, что в медицинском сообществе нет единой точки зрения на эффективность этой группы препаратов. В ряде публикаций был выявлен конфликт интересов исследователей. А многообразие препаратов и их форм на рынке привели к тому, что в исследованиях проводилась оценка различных препаратов ГК. Единодушным является только мнение о необходимости дальнейших исследований в этой области [18, 23].

Консенсус международного медицинского сообщества, достигнутый в 2015 г., свелся к следующим положениям:

- Благодаря хорошему профилю безопасности ГК может быть использована у пациентов на всех стадиях гонартроза, а также у пациентов, которые не ответили адекватно на анальгетики и НПВП.
- Режим дозирования ГК должен быть поддержан доказательной медициной.
- Хондропротективный эффект позволяет тормозить прогрессирование остеоартрита.
- Поперечно-сшитые связи в молекуле ГК являются проверенным средством для продления времени пребывания ГК в полости сустава.
- Лучше вводить ГК в коленный сустав боковым доступом по середине надколенника.
- ГК может быть эффективна на поздних стадиях ОА коленного сустава.
- ГК может иметь хондропротективный эффект при введении на ранних стадиях ОА.

- Из-за различий между различными препаратами ГК результаты клинических испытаний для конкретного препарата не могут быть экстраполированы на другие.

- После в/с введения ГК необходим период отдыха продолжительностью не менее 24 часов.

- Гиалуроновая кислота может применяться на всех стадиях гонартроза, а также у пациентов, не ответивших на НПВП и кортикостероиды [24].

Основной особенностью ГК, в большом количестве содержащейся в синовиальной жидкости и хряще, является ее способность связывать и удерживать воду. Именно это качество позволяет ГК обеспечивать уникальные механические и биологические свойства внутрисуставной среды [25]. Важно отметить, что в тканях, окружающих сустав, происходит «круговорот» ГК. Основной синтез молекул идет в клетках синовиальной оболочки – синовиоцитах. Но из-за того что молекулы ГК имеют огромный вес и сложную структуру, они не остаются внутри клетки, а выталкиваются через мембрану в межклеточное пространство. Находясь в межклеточном пространстве, ГК взаимодействует с рецепторным аппаратом клеток-мишеней, реализуя таким образом свои биологические эффекты. Молекулярный вес этих «рабочих» молекул колеблется от 4 до 7 млн Да. Под действием фермента гиалуронидазы молекулы ГК расщепляются на мелкие фрагменты и через клеточную мембрану вовлекаются в клетку, снова включаются в синтез новых молекул ГК или других гликозаминогликанов [25].

Наличие основного специфического рецептора CD44 определяет взаимосвязь клетки с межклеточным пространством и структуру соединительнотканного матрикса, рецептор белка подвижности RHAMM выполняет важную роль в заживлении повреждений. Ряд рецепторов: TNFIP6 (ФНО- α индуцируемый белок 6, TSG-6), Toll-подобные рецепторы (TLR) появляются на поверхности иммунных клеток в условиях воспаления и участвуют в подавлении миграции нейтрофилов, а фрагменты ГК (200 кДа), находящиеся в процессе метаболизма, индуцируют воспаление и обеспечивают через эти рецепторы иммуномодулирующие эффекты [25].

В целом ГК обеспечивает целый комплекс биологических эффектов. Наиболее важные:

- Противовоспалительные эффекты:

- подавление продукции ядерного фактора κ B и ИЛ-6 макрофагами в условиях стимуляции их микробными липополисахаридами;

- снижение активности и продукции матричных металлопротеиназ в клетках субхондральной кости, хондроцитах и фибробластоподобных синовиоцитах;

- подавление продукции ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и индуцирование синтеза ингибиторов металлопротеиназ фибробластоподобными синовиоцитами суставов человека;

- снижение концентрации ИЛ-6 в синовиальной жидкости у пациентов с ОА [26–30].

- Репаративные эффекты:

- значительное наращивание синовиоцитами человека экспрессии факторов роста: соединительнотканного фактора роста (CTGF); трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1); васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF);

- обеспечение через CD44-рецептор хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток в зону повреждения/репарации, предотвращение потери протеогликанов, инвазии активированных макрофагов. Высокомолекулярная ГК определяет уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) и гиалуронансинтеазы, приводящей к фрагментации ГК и прогрессированию деструктивных изменений хряща [31, 32].

- Обезболивающие эффекты:

- предупреждение опосредованной воспалением сенсибилизации болевых рецепторов сустава или изоляции болевых рецепторов;

- воздействие на чувствительные нервные окончания – отмечается антиноцицептивный эффект, обусловленный подавлением синтеза ПГЕ2 и брадикинина. Определено прямое или опосредованное воздействие ГК на субстанцию Р (семейство нейрокининовых пептидов), с которой связывают развитие боли [33, 34].

- Механические эффекты:

- обеспечение одних из самых значимых механических свойств сустава – эффектов амортизации и эффектов скольжения. Именно поэтому в медицинском сообществе сложилось мнение, что входящая в состав синовиальной жидкости ГК является синовиальным «протезом». И для большинства врачей и пациентов целью внутрисуставной терапии связанным гиалуронатом является восстановление именно механических свойств синовиальной жидкости [35–37].

Синтез молекул ГК в организме человека определяется 3 генами HAS. HAS 1 определяет медленный синтез высокомолекулярной кислоты > 5 млн Да, HAS 2 – синтез молекул 2–5 млн Да, HAS 3 – синтез молекул 200–300 тыс. кДа. Известно, что преимущественное распределение молекул в тканях зависит от молекулярного веса. Для обеспечения механических свойств синовиальной жидкости в суставе важны молекулы большого веса – 6–7 млн Да. В межклеточных пространствах, наоборот, метаболизм таких молекул затруднен, и в этих пространствах преобладают молекулы более низкого молекулярного веса. Это действительно важно, потому что показания и порядок использования препаратов ГК напрямую связаны с их молекулярным весом [25].

Авторы ранее опубликовали классификацию препаратов по молекулярному весу, которая помогает выбрать препарат с учетом лечебных задач и предпочтений врача и пациента [38, 39]. На наш взгляд, целесообразно разделять препараты ГК на следующие группы:

- Низкомолекулярные (500–1000 кДа). В настоящее время накоплен большой опыт использования этих препаратов не только для внутрисуставного, но и для периартикулярного и внесуставного введения. За счет низкого молекулярного веса эти препараты легко и быстро метаболизируются в организме и хорошо переносятся пациентами при использовании внутрисуставно и на внесуставных тканях.

- Среднего молекулярного веса (1000–3500 кДа). Самая многочисленная группа препаратов, предназначенная только для внутрисуставного введения. Особенностью использования этих препаратов является необходимость нескольких внутрисуставных инъекций – 3, 4, 5 в один сустав одному пациенту и соответственно нескольких встреч пациента с врачом.

- Смешанного молекулярного веса (750–2500 кДа). Из-за большого содержания в этих препаратах молекул менее 1 млн Да эти препараты имеют свойства первых 2-х групп и могут быть использованы как при внутрисуставном, так и внесуставном введении.

- Высокого молекулярного веса (6000 кДа). К данной группе относится препарат Гилан G-F 20 (Синвиск). Представляет для медицинского сообщества очень большой интерес, т. к., являясь наиболее изученным препаратом, демонстрирует уникальные свойства длительно, до 4–8 нед., сохраняться в суставе и обеспечивать лечебный эффект длительно до 1 года. Особенностью Гилана G-F 20 является сочетание высокого молекулярного веса с наличием Cross Link (поперечных) связей.

- Cross Link препараты (с поперечными связями).

Позволяют перейти от 3–5 инъекций в течение месяца к однократной процедуре. Это свойство является серьезным клиническим преимуществом, но при этом повышается ответственность врача за качество процедуры – препараты предназначены только для интраартикулярного введения.

- Препараты с биологически активными добавками.

В России на момент публикации зарегистрированы 4 вида основных добавок в препараты ГК. Из них наибольший интерес вызывает маннитол, использование которого также способствует уменьшению количества инъекций у пациентов и реализации выраженного дегидратирующего эффекта.

Важно подчеркнуть, что Гилан G-F 20 используется в мировой клинической практике уже более 20 лет, и за это время накоплены большой опыт и хорошая доказательная база, подтверждающая биологические и клинические эффекты этого препарата [40].

Так, исследования (Synvisc-One Prescribing Information. Cambridge, MA: Genzyme Corp; 2010) продемонстрировали, что молекулярный вес в 6 млн Да наиболее близок к весу «рабочих» молекул ГК в синовиальной жидкости здорового сустава. Гилан G-F 20 за счет своей уникальной структуры (ГК в препарате (Гилан А) разбавляется не только водой, но и гелем (Гилан В)) очень близко повторяет и физические свойства синовиальной жидкости – эластичность и вязкость, что способствует восстановлению механических свойств сустава при ОА [40].

Другая группа исследователей (Bagga H. et al.) отмечает в ходе рандомизированного открытого исследования, что пациенты с симптоматическим гонартрозом (1–2 степень по OARSI) при терапии Гиланом G-F 20 через 3 мес. от начала терапии демонстрировали существенное повышение концентрации ГК в синовиальной жидкости до значения, сопоставимого с таковым у здорового человека ($p < 0,0008$). На основании результатов исследования сделан вывод о способности препарата усиливать синтез эндогенных гиалуронов [40].

Важно отметить, что за счет дополнительных Cross Link-связей и высокого молекулярного веса продолжительность действия препарата Гилан G-F 20 увеличилась до 52 нед. [40].

Хондромодифицирующий эффект Гилана G-F 20 продемонстрирован в целой серии исследований на животных, в которых проводилось микроскопическое исследование хряща после терапии искусственно созданной модели его поражения [41]. Но для клинической практики важно отметить влияние Гилана G-F 20 на толщину хряща коленного сустава в течение 2-х лет у пациентов с ОА. В последнее исследование были включены 78 пациентов с ОА коленного сустава II и III стадии по Kellgren – Lawrence, которым проводили МРТ коленного сустава в начале исследования, через 12 и 24 мес. При выполнении 6 ежемесячных внутрисуставных инъекций оценивались объем хряща и его дефекты. Отмечены ежегодный прирост объема хряща на большеберцовой кости, уменьшение объема дефектов хряща и их количества. Сделан вывод о благоприятном воздействии препарата на сохранение хряща коленного сустава [40].

Способность Гилана G-F 20 отодвинуть сроки эндопротезирования показана в ретроспективном когортном исследовании в одном центре. В исследование были включены 1342 пациента (1863 коленных сустава) с IV стадией ОА коленных суставов, отобранные для протезирования. Больным вводился Гилан G-F 20 2 мл 3 раза или 6 мл однократно. Повторные введения проводились при нарастании боли. Срок наблюдения со-

ставил до 11 лет (в среднем – 7,2 года). Средняя отсрочка протезирования по кривым выживаемости составила 7,3 года. Хотелось бы отметить, что исследования такого рода уникальны и дают врачу уникальные инструменты для практической помощи [40].

Гилан G-F 20 рекомендован для использования после артроскопии крупных суставов. Проведен анализ 4-х публикаций об использовании Гилана G-F 20 после артроскопического вмешательства. Уровень доказательности исследований – 4. Исследовались коленный сустав (3) и голеностопный сустав (1). Препарат вводили с 3–4-го дня после операции в течение первых 3-х нед. (1) и через 1 мес. после операции (3). Контингент пациентов был представлен спортсменами (1) и обычными пациентами (3). Все исследования продемонстрировали, что восстановление пациентов на фоне инъекций Гилана G-F 20 проходило более эффективно, чем без них, более активно восстанавливались пациенты, ведущие активный образ жизни. Выявлено, что при гонартрозе внутрисуставная терапия после артроскопии снижает перекисное окисление липидов в синовиальной жидкости, что способствует раннему восстановлению пациента в послеоперационный период. Получены положительные результаты у пациентов, у которых проводилось вмешательство и на коленном, и на голеностопном суставе. Сравнений сроков введения ГК не проводилось [40].

Влияние Гилана G-F 20 на качество жизни пациентов с ОА продемонстрировано в ряде публикаций. Исследователи связывают улучшение качества жизни с сокращением приема других препаратов (таких как НПВП, глюкокортикоиды), улучшением биомеханических свойств синовиальной жидкости, снижением болевого синдрома и усилением повседневной активности пациентов [40].

Важно отметить, что не все пациенты могут хорошо переносить инъекции препаратов ГК. В Кохрановском обзоре использования ГК на голеностопном суставе, опубликованном в октябре 2015 г., продемонстрировано, что 78 человек на 1000 будут испытывать при инъекциях ГК неприятные ощущения (это на 3,5% больше, чем при применении плацебо), и, соответственно, 7,8% пациентов с большой вероятностью откажутся от ГК из-за побочных эффектов [42].

В нашей клинической практике, включающей более 1000 внутрисуставных инъекций в год, отмечались единичные случаи легкого синовита и 2–3 случая дневного болевого синдрома после введения препаратов ГК. Можно предположить, что у ряда пациентов могут быть аллергические реакции, особенно при непереносимости куриного белка. Однако наблюдаемые авторами тяжелые аллергические реакции замедленного типа были связаны с использованием других препаратов ГК, зарегистрированных в России. Гилан G-F 20 демонстрировал прекрасную переносимость пациентами и яркие клинические эффекты не только у больных с ранними стадиями ОА, но и у пациентов старше 60 лет при ожидании операций эндопротезирования.

К другой группе рекомендаций относятся использование наряду с другими хондропротекторами диациреина, экстрактов бобов сои и авокадо для реализации структурно-модифицирующих эффектов и назначение на период до 6 мес. глюкозамина и хондроитина сульфата для облегчения болевого синдрома [16, 18].

Использование глюкозамина и хондроитина сульфата для достижения хондро-модифицирующего эффекта имеет давнюю историю. Было время, когда эти препараты активно назначались пациентам в виде про-

стных форм. Глюкозамин является биологическим предшественником хондроитина сульфата и гиалуронатов и таким образом стимулирует синтез гликозаминогликанов. Хондроитина сульфат также входит в структуру агрекана, являющегося основным структурным элементом межклеточного матрикса хряща, и ингибирует IL-1 β , который определяет патологический ангиогенез в синовии [16, 18, 43, 44].

Морфологические исследования на лабораторных животных (крысах, кроликах и др.) показали, что хрящ при терапии гиалуронатами, хондроитина сульфатом и глюкозамином медленно, но восстанавливается. Для человека очень сложно подобрать методы верификации этого эффекта. В настоящее время морфометрия хряща проводится в основном с помощью методов визуализации: ультрасонографии, МРТ и др. Синтез одной молекулы агрекана занимает около 1 сут, поэтому контроль над процессом восстановления хряща затруднен. А прием хондромодифицирующих препаратов, как правило, является продолжительным – хондроитина сульфат и глюкозамин назначаются на 6 мес. Наряду с структурно-модифицирующим действием этих препаратов у них наблюдается противовоспалительный эффект, который усиливается при их одновременном приеме [43, 44].

Если у пациента ранний ОА, нужна ли постоянная фармакологическая поддержка? С профилактической целью НПВП не рекомендуется. А препараты, обладающие одновременно структурно-модифицирующим и симптом-модифицирующим эффектами, для этой группы пациентов очень важны.

Для лечения раннего ОА является перспективным, но на сегодняшний день недостаточно изученным с позиций доказательной медицины и не имеющим полного консенсуса медицинского сообщества использование ортобиологических препаратов – факторов роста: BMP-2 и BMP-7, обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), тромбоцитарного фактора роста (PDGF); аутологичных и аллогенных стволовых клеток и клеток-предшественников, а также использование матричных компонентов в хирургии опорно-двигательного аппарата и нейрохирургии: костных имплантатов (ауто- и аллотрансплантатов) и заменителей костного трансплантата (трикальцийфосфат и т. д.) [45].

В случае неэффективности комплексной терапии, сочетающей нефармакологические и фармакологические методы лечения раннего ОА, необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении. Показаниями к оперативному лечению при раннем ОА также являются нарушение функции в результате формирования нестабильности или деформации сегмента, блокады любой локализации, рецидивирующий хронический воспалительный процесс при отсутствии улучшения на фоне проводимой терапии [16, 18].

Активный образ жизни пациентов может сопровождаться дополнительной травматизацией «скомпрометированного» сустава. В этом случае выбор метода лечения основывается на необходимости проведения мероприятий восстановительного характера в зависимости от полученной травмы, но с учетом раннего ОА, и может включать и оперативное пособие, и консервативную поддержку пациента.

Выводы

1. Ранний ОА имеет особенности, связанные с дополнительными факторами риска, нетипичной коморбидностью пациента, его молодым возрастом и психологическими особенностями. Это необходимо учитывать при проведении комплексной терапии, которая

традиционно строится на комбинации нефармакологических, фармакологических и хирургических методов лечения.

2. Постановка диагноза раннего ОА основывается на наличии 2-х клинических признаков из каждой группы симптомов, связанных с болью и нарушением биомеханики в суставе и хотя бы 1 рентгенологического признака, и с учетом коморбидного фона пациента.

3. Лечение раннего ОА у активных пациентов строится на тех же принципах, что и в основной популяции, но имеет особенности, связанные с режимом тренировок, нагрузок, организационными и профилактическими назначениями, учитываются антидопинговые рекомендации.

4. Профилактическая и лечебная фармакотерапия раннего ОА основывается на комплексном использовании гиалуронатов и других хондропротекторов. Особое место в такой терапии занимают внутрисуставные инъекции Гилана G-F 20 (Синвиск), способствующие доказанному восстановлению биомеханических свойств синовиальной жидкости, купированию болевого синдрома, улучшению качества жизни, замедлению прогрессирования ОА, отсрочке эндопротезирования и быстрому восстановлению пациентов после артроскопических операций.

Литература

1. Brandt K.D., Dieppe P., Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis // *Med. Clin. North Am.* 2009 January. Vol. 93 (1). P. 1–24. DOI:10.1016/j.mcna.2008.08.009.
2. <http://www.sportmedicine.ru>.
3. Hootman J.M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives // *J Athl Train.* 2007. Vol. 42 (2). P. 311–319.
4. Белецкий А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительнотканые синдромы // *Научно-практическая ревматология.* 2001. № 4. С. 40–48.
5. Yashar A., Loder R.T., Hensinger R.N. Determination of skeletal age in children with Osgood-Schlatter disease by using radiographs of the knee // *J Pediatr Orthop.* 1995. Vol. 15 (3). P. 298–301.
6. Корж Н.А., Филиппенко В.А., Дедух Н.В. Остеоартроз – подходы к лечению // *Вісник ортопедії травматології та протезування.* 2004. № 3. С. 75–79.
7. Миронова З.С., Каптелин А.Ф. Заболевания и повреждения при занятиях спортом / под ред. А.Г. Дембо. М.: Медицина, 1991. С. 311.
8. De Souza M.J., Nattiv A., Joy E. et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis, IN, May 2013 // *Clin J Sport Med.* 2014. Vol. 24 (2). P. 96–119.
9. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L. et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad—Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // *Br J Sports Med.* 2014. Vol. 48 (7). P. 491–497.
10. Чикуров А.И. Физическая культура. Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т, 2008. 22 с.
11. Richter E.A. Doping in der DDR: Nur die Medaillen z hltten // *Deutsches rzteblatt.* Juli 2000. Vol. 97 (30). Deutscher rzte-Verlag, 28.
12. Спортивная фармакология и диетология / под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. Киев: Диалектика, 2008.
13. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988. 237 с.
14. <http://www.thehindubusinessline.com/news/science/desk-job-could-give-you-office-knee-disease/article4119496.ece>.
15. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=52188>.
16. Клинические рекомендации. Остеоартрит: Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.
17. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медицина, 1958. Т. 1. С. 366.
18. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb. Vol. 16 (2). P. 137–162.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Возможности антиоксидантной терапии при зрительном напряжении у практикующих хирургов

К.м.н. М.А. Захарова^{1,2}

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва

²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Захарова М.А. Возможности антиоксидантной терапии при зрительном напряжении у практикующих хирургов // РМЖ. 2016. № 8. С. 505–506.

Среди множества профессий, существующих в настоящее время, особую нишу занимают медицинские работники. Труд врачей, а особенно хирургов, относится к наиболее сложному и ответственному виду профессиональной деятельности. Он характеризуется значительными интеллектуальными, психоэмоциональными и, нередко, большими физическими нагрузками, предъявляет повышенные требования к выносливости, объему оперативной и долговременной памяти, вниманию, обязывает к высокой трудоспособности в экстремальных условиях. В структуре профессиональных заболеваний медицинских работников в отдельную группу выделяют заболевания, связанные с перенапряжением отдельных органов и систем [1]. К таковым относятся изменения со стороны органа зрения у определенных категорий медицинских специалистов, связанные с длительной, напряженной работой глаз, требующей предельной точности. Помимо очевидных специальностей – микробиологов, лаборантов, гистологов, вынужденных постоянно работать с микроскопами, зрительное перенапряжение органа зрения нередко развивается у микрохирургов, хирургов, выполняющих длительные оперативные вмешательства, работающих с эндоскопической техникой, лазерными приборами либо другими оптическими приспособлениями в своей профессиональной деятельности. В литературе имеются данные отрицательного воздействия на орган зрения современных осветительных приборов, используемых в операционных. С одной стороны, они обеспечивают высокий уровень освещенности и большой световой поток, что позволяет хирургу различать самые мелкие структуры, с другой – повышенная доля синего света в спектре светодиодов может приводить к повреждению ганглиозных, мюллеровских клеток, колбочек и палочек сетчатки [2].

Неравномерное напряжение глазных мышц при рассматривании объектов малых размеров, фиксация взора на близком расстоянии, требующая постоянной аккомодации, наличие тех или иных аномалий рефракции (миопии, гиперметропии, либо их разновидность – астигматизм) приводят к развитию комплекса зрительных функциональных расстройств, которые принято называть астенопией (от гр. *asthenes* – слабый и *opos* – глаз). Симптомы астенопии: быстрое утомление при чтении и работе на близком расстоянии, боли режущего и ломящего характера в области глаз и лба, ухудшение или «затуманивание» зрения, затруднение фокусировки при переводе взгляда с близко расположенного объекта вдаль и наоборот, нарушение цветовосприятия, появление периодического двоения предметов, снижение зрительной работоспособности [3, 4].

Длительное зрительное напряжение можно рассматривать как стрессовый режим для органа зрения. Как любой стресс, он сопровождается нарушением окислительно-антиоксидантного баланса с образованием свободных радикалов, которые способствуют повреждению биологических мембран, вызывая гипоксию тканей и выделение медиаторов воспаления. Поэтому для оптимизации процессов аккомодации большое значение придается препаратам, которые обладают антиоксидантным и метаболическим действием в условиях повышенной нагрузки на глаз. С этой целью применяются поливитаминно-минеральные комплексы, содержащие каротиноиды (лютеин и зеаксантин), комплексы антиоксидантов [5, 6]. Ксантофильные каротиноиды – лютеин и зеаксантин специфически сконцентрированы в макуле и обеспечивают защиту зрительных клеток и пигментного эпителия сетчатки от повреждающего действия синего света и одновременно являются высокоэффективными ингибиторами свободных радикалов. Эти вещества способствуют увеличению контрастной чувствительности, снижению аберраций на сетчатке. У разных людей содержание макулярного пигмента в желтом пятне, его оптическая плотность могут различаться почти в 10 раз. Индивидуальные различия связаны с полом, расой, особенностями питания и образом жизни, степенью выраженности глазных нарушений [7]. Кроме того, даже у здоровых людей концентрация макулярного пигмента с возрастом снижается [8]. Лютеин и зеаксантин не синтезируются в организме, а поступают только с пищей. Установлено, что в рационе современного человека содержание этих важнейших антиоксидантов недостаточно [5, 9].

На сегодняшний день отечественный рынок насыщен различными витаминно-минеральными комплексами, в состав которых входят лютеин и зеаксантин. Однако следует отметить, что все они различаются по своему составу, а суточные дозировки действующих веществ варьируют в широких пределах. При этом в литературе есть данные, что прием не всех лютеинсодержащих препаратов приводит к желаемому увеличению пигмента в макулярной зоне [10].

В целях оценки влияния антиоксидантов, витаминов и микроэлементов на прогрессирование возрастной макулодистрофии сетчатки и остроту зрения с 1992 г. по 2001 г. проводилось многоцентровое рандомизированное клиническое исследование AREDS (Age Related Eye Disease Study). В исследование были вовлечены 11 клинических центров США, 4757 пациентов в возрасте 55–80 лет. В итоге было доказано, что прием пациентами формулы AREDS (витамин С – 500 мг, витамин Е – 400 МЕ, β-каротин – 15 мг, цинк – 80 мг (в виде оксида

цинка), медь – 2 мг (в виде оксида меди)) сопровождался 25% снижением частоты развития поздней стадии возрастной макулодистрофии, а риск снижения остроты зрения на 3 и более строчек уменьшался на 19% [11]. Однако после окончания исследования были получены данные, что прием β -каротина увеличивает риск развития рака легких у курильщиков и бывших курильщиков. Также было отмечено, что прием цинка в дозе 80 мг способствовал росту числа госпитализаций по поводу заболеваний органов мочеполовой системы. Это дало основание спланировать и провести второй этап исследования – AREDS2 (2006–2012 гг.), чтобы оценить возможные преимущества замены β -каротина на лютеин/зеаксантин и снижения дозировки цинка до 25 мг [12]. Прием лютеина и зеаксантина в составе формулы AREDS2 снижал вероятность прогрессирования макулодистрофии на 20% в группе пациентов с изначально низким содержанием в рационе лютеина и зеаксантина [13]. Усовершенствованная формула AREDS2 включала: витамин С – 500 мг, витамин Е – 400 МЕ, лютеин – 10 мг, зеаксантин – 2 мг, цинк – 25 мг, медь – 2 мг.

Также опубликованы результаты двух других масштабных исследований – CARMA (2006 г.) и LUNA (2007 г.). В них установлено, что добавление к рациону лютеина, зеаксантина, витаминов С, Е, цинка и селена приводит к увеличению оптической плотности макулярных пигментов, улучшению контрастной чувствительности через 36 мес. после начала лечения; отмечена тенденция к улучшению показателей остроты зрения и состояния сетчатки при более высоких концентрациях лютеина в сыворотке крови [10, 14].

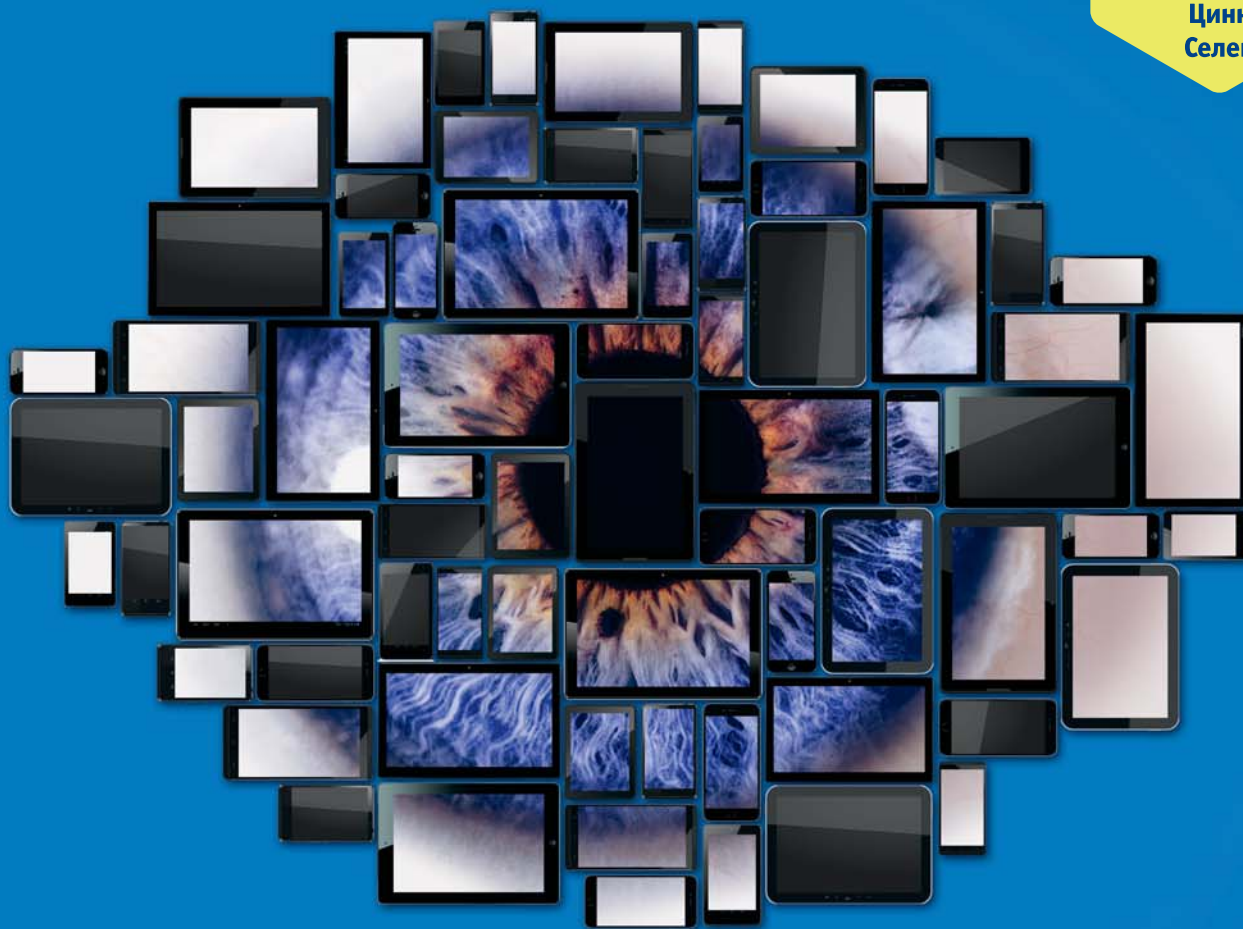
В настоящее время на отечественном рынке представлен новый продукт для здоровья глаз, разработанный на основе исследований AREDS и AREDS2. Ретинорм содержит все компоненты формулы AREDS2 в оптимальных дозировках: 500 мг витамина С, 150 г витамина Е, 10 мг лютеина, 2 мг зеаксантина, 25 мг цинка, 2 мг меди и дополнительно 0,1 мг селена. Включение селена в состав препарата дает дополнительные преимущества. Селен обладает выраженными антиоксидантными свойствами, предохраняет от повреждений нуклеиновые кислоты, обладает синергизмом относительно витаминов С и Е, а также предупреждает процессы клеточного окисления. Ряд исследований подтвердили необходимость применения селена для нормального состояния сосудистой стенки сетчатки и его роль в предупреждении токсического повреждения клеточных мембран [15, 16].

Компоненты, входящие в состав Ретинорма, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки и нормализации обменных процессов в тканях глаза. Ретинорм имеет широкую область применения: при зрительном утомлении (длительная и напряженная работа на близком расстоянии, работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля), при повышенном воздействии ультрафиолетового излучения (в том числе профессиональные факторы риска, например, повышенная доля синего света в спектре светодиодов операционных осветительных приборов), при возрастных изменениях в сетчатке, при комплексном лечении в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза.

Длительная и напряженная зрительная нагрузка у практикующих хирургов является неотъемлемой составляющей их профессиональной деятельности. Это накладывает повышенные требования к зрительной системе и может приводить к развитию симптомов астиномии. Коррекция этого состояния несомненно должна включать прием антиоксидантных витаминно-минеральных комплексов. Результаты, полученные на основании мультицентровых масштабных клинических исследований, продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность антиоксидантных витаминно-минеральных комплексов, изготовленных в соответствии с формулой AREDS2. Состав Ретинорма позволяет рекомендовать его тем категориям людей, которые ежедневно испытывают симптомы астиномии, связанные с их профессиональной деятельностью, в том числе практикующим хирургам. Прием антиоксидантных комплексов на фоне повышенной зрительной нагрузки уменьшает частоту развития и выраженность её проявлений, а также используется для профилактики последующего развития более тяжелой глазной патологии.

Литература

1. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни: учеб. пособие. М: ИНФРА-М, 2011. 251 с.
2. Дейнего В.Н., Капцов В.А. Гигиена труда врачей-хирургов. Современные проблемы (научный обзор) // Гигиена окружающей и производственной среды. 2014. № 1. С. 26–28.
3. Дядина У.В., Розенблюм Ю.З. Причины и механизмы астиномии // Вестник оптометрии. 2004. № 3. С. 26–28.
4. Розенблюм Ю.З. Оптометрия. СПб: Гиппократ, 1996. 247.
5. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А., Титаренко А.И. Влияние перорального приема препарата Витрум Вижн Форте на состояние пациентов с аккомодационным видом астиномии // Офтальмологические ведомости. 2015. Т. 8. № 4. С. 48–53.
6. Кац Д.В. Возможности применения комплексных препаратов, включающих антоцианоиды, в лечении и профилактике офтальмологических заболеваний // Клиническая офтальмология. 2014. Т. 14. № 3. С. 180–183.
7. Алпатов С.А. Эффективность применения биодобавок в профилактике возникновения и развития возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. 2015. Т. 15. № 2. С. 85–89.
8. Bernstein P.S., Zhao D.Y., Wintch S.W. et al. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients // Ophthalmology. 2002. Vol. 109. P. 1780–1787.
9. Beatty S., Koh H.H., Henson D.B., Boulton M.E. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Surv. Ophthalmol. 2000. Vol. 45 (2). P. 115–134.
10. Trieschmann M., Beatty S., Nolan J. M. et al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study // Exp Eye Res. 2007. Vol. 84 (4). P. 718–728.
11. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report number 8 // Arch Ophthalmol. 2001. Vol. 119 (10). P. 1417–1436.
12. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial // JAMA. 2013. Vol. 309 (19). P. 2005–2015.
13. Ho L., van Leeuwen R., Witterman J.C. et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and -3 fatty acids: the Rotterdam study // Arch Ophthalmol. 2011. Vol. 129 (6). P. 758–766.
14. Neelam K., Hogg R.E., Stevenson M.R. et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods // Ophthalmic Epidemiol. 2008. Vol. 15 (6). P. 389–401.
15. Eckhart C.D., Lockwood M.K., Shen B. Influence of selenium on the microvasculature of the retina // Microvasc Res. 1993. Vol. 45 (1). P. 74–82.
16. Tsang N.C.K., Penfold P.L., Snitch P.J., Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration // Documenta Ophthalmologica. 1992. Vol. 81 (4). P. 387–400.



Компоненты, входящие в состав Ретинорм, способствуют улучшению функционального состояния сетчатки при:

- 🟡 зрительном утомлении - работа за компьютером, чтение, вождение автомобиля, деятельность в условиях сниженной освещенности
- 🟡 воздействии повышенного ультрафиолетового излучения (профессиональные факторы риска и др.)
- 🟡 ношении контактных линз и очков
- 🟡 возрастных изменениях в сетчатке
- 🟡 в период восстановления после нарушений функций органа зрения, связанных с повреждением целостности тканей глаза

Полезные элементы для здоровья глаз

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем
СоГР № RU.77.99.88.003.E.009414.10.15 от 06.10.2015
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, 7

Новые подходы в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки

К.м.н. Н.Е. Ахтямова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Для цитирования. Ахтямова Н.Е. Новые подходы в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки // РМЖ. 2016. № 8. С. 508–510.

К гнойно-воспалительным процессам кожи и подкожной клетчатки относится обширная группа заболеваний, основной сущностью которых является острое или хроническое воспаление различной локализации, сопровождающееся образованием гноя в отграниченной полости или клетчаточных пространствах [1, 2]. Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют треть всех амбулаторных хирургических больных [3].

Основными факторами, определяющими начало развития гнойно-воспалительного процесса, являются:

- состояние иммунобиологических сил макроорганизма;
- количество, вирулентность, лекарственная устойчивость и другие биологические свойства микробов, проникших во внутреннюю среду организма человека;
- анатомо-физиологические особенности очага внедрения микрофлоры;
- состояние общего и местного кровообращения;
- степень аллергизации больного.

Вследствие аллергизирующего влияния факторов окружающей среды, широкого применения различных лечебно-профилактических мероприятий, таких как переливание крови и кровезамещающих жидкостей, вакцинопрофилактика, прием лекарственных средств, антибиотикотерапия и др., в последние годы отмечается как значительное изменение иммунобиологической реактивности населения, так и стремительное увеличение числа штаммов микроорганизмов, устойчивых к воздействию антибактериальных препаратов.

Гнойно-воспалительные заболевания имеют инфекционную природу, они вызываются различными видами возбудителей: микроорганизмами – грамположительными и грамотрицательными, аэробными и анаэробными, спорообразующими и неспорообразующими и т.д., а также патогенными грибами. При определенных благоприятных для развития микроорганизмов условиях воспалительный процесс может быть вызван условно-патогенными микробами: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, сапрофитами – *Proteus vulgaris* и др. [4].

Наиболее частым возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки (фурункул, карбункул, гидраденит, абсцесс, флегмона и др.) выступает стафилококк, в частности золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* [5, 6]. *S. aureus* относится к сапрофитной микрофлоре человека, колонизирует нос, подмышечные впадины, влажные места, поверхность кожи и является доказанным потенциальным возбудителем со способностью вызывать широкий диапазон инфекций от локализованных кожных высыпаний до угрожающих жизни состояний, таких как бактериемия, эндокардит и пневмония [7]. Золотистый стафилококк также является одной из наиболее распространенных причин внутрибольничных инфекций [8, 9].

Существенная особенность золотистого стафилококка – его способность вырабатывать устойчивость к наиболее часто используемым антибиотикам и антисептикам. Развитие устойчивости микроорганизма к пенициллину опосредовано выработкой фермента пенициллиназы, относящегося к группе β-лактамаз [9]. Этот фермент способен разрушать β-лактамное кольцо, которое является важной частью структуры молекул многочисленных антибиотиков. Внедрение новых форм пенициллиназорезистентных β-лактамных антибиотиков, таких как метициллин, оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин, первоначально были эффективны в отношении инфекций, вызванных золотистым стафилококком. Однако в начале 1960-х годов в литературе стали появляться единичные сообщения о резистентности некоторых штаммов золотистого стафилококка к антибиотикам [10]. Эти устойчивые штаммы впоследствии стали известны как метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA) [7], и в настоящее время более 80% всех штаммов микроорганизма, изученных в лабораториях, устойчивы к антибиотикам. MRSA невосприимчив ко всем имеющимся в настоящее время в распоряжении медиков β-лактамным антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, карбапенемам.

Наиболее часто с MRSA связаны нозокомиальные инфекции. В стационарах пациенты с открытыми ранами и с ослабленной иммунной системой подвергаются большему риску инфицирования, чем другие больные. Однако помимо внутрибольничного, с 1990-х годов выделяют бытовую (*community-acquired*) MRSA, который не связан с традиционными факторами риска [11, 12]. Первые случаи внебольничных метициллинорезистентных стафилококковых инфекций описаны в середине 1990-х годов в США, Австралии, Великобритании, Франции, Финляндии [13, 14]. Особенностью таких инфекций было то, что заболевали люди, не находившиеся в медицинских учреждениях.

Бытовой MRSA имеет *mecA* резистентный ген 4-го и 5-го типа в хромосомной кассете в отличие от внутрибольничного MRSA, у которого этот ген относится к 1–3-му типу. Кроме того, бытовой MRSA отличается высокой вирулентностью за счет продукции ряда экзотоксинов, в частности лейкоцидина Пантона – Валентайна.

Все гнойно-воспалительные процессы кожи и подкожной клетчатки можно разделить на 3 группы:

- 1) первичные пиодермии – импетиго, фолликулит, фурункул, карбункул, гидраденит, абсцесс, флегмона, целлюлит;
- 2) вторичные инфекции, развивающиеся на фоне сопутствующих заболеваний, – диабетическая стопа, пролежни, послеоперационные раневые инфекции;
- 3) некротизирующие инфекции – некротизирующий фасциит, мионекроз, синергидный целлюлит.

В последнее время отмечается рост числа инфекций кожи и подкожной клетчатки, вызванных бытовыми штаммами MRSA [2, 5]. Инфекции кожи и подкожной клетчатки, вызванные бытовым MRSA, обычно ассоциируются с неэффективностью лечения β -лактамами антибиотиками, рецидивирующим течением, тяжелым течением с формированием абсцессов, флегмон, глубоких некрозов, при отсутствии предрасполагающих факторов (травмы, иммуносупрессия).

Результаты глобального микробиологического мониторингирования в 1998–2004 гг. выявили доминирование золотистого стафилококка в структуре возбудителей инфекций кожи и мягких тканей (44,6%), при этом доля MRSA составила 35,9% от всех стафилококков [5].

В ряде случаев MRSA может быть выделен из клинически спокойно заживающей раны. Так, согласно результатам одного из ретроспективных исследований, изучавшего исходы лечения 204 пациентов, у которых из послеоперационных ран был выделен MRSA, установлено, что у 24 пациентов впоследствии отмечено воспаление послеоперационных ран, у 102 – имело место развитие внутрибольничной инфекции, обусловленной MRSA-культурой, 25,5% пациентов с внутрибольничной инфекцией умерли; и был сделан вывод, что MRSA способствовал смерти в 57,6% случаев. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что хотя присутствие MRSA необязательно приводит к развитию клинической инфекции, но в такой ситуации должна быть проведена эрадикация возбудителя из-за потенциального риска прогрессирования колонизации и развития трудно поддающейся лечению инфекции [15].

Существуют общие принципы лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки:

- хирургическая обработка очага;
- туалет и адекватное дренирование раны;
- проведение этиотропной терапии;
- применение современных перевязочных материалов в соответствии с фазами раневого процесса.

В качестве этиотропной терапии пациентам с гнойно-воспалительными процессами кожи и подкожной клетчатки назначают наружные и системные антибактериальные средства. В подавляющем большинстве случаев выбор препаратов происходит эмпирически [16]. Однако, с одной стороны, рост антибиотикорезистентных штаммов микрофлоры, отражающий общую тенденцию эволюции микроорганизмов, вызывает существенные трудности в лечении и негативно влияет на клинические результаты, с другой стороны, назначение системных антибиотиков даже короткими курсами приводит к гибели ряда представителей микробиома кожи, что сопровождается ухудшением условий для колонизации патогенными возбудителями [17].

Применение современных наружных антибактериальных и антисептических средств в лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки позволяет избежать многих побочных эффектов системной антибиотикотерапии.

К наружным средствам относят:

- антисептики (этиловый спирт);
- красители (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий);
- нитрофураны (фурацилин);
- бигуаниды (хлоргексидин и др.);
- окислители (растворы перманганата калия, перекиси водорода);
- кислоты (растворы бензойной и борной кислоты);
- протеолитические ферменты – для ускорения очи-

щения гнойных ран и язв от некротических масс (трипсин, хемотрипсин);

- антибактериальные препараты – мази на водорастворимой основе (диоксометилтетрагидропиримидин+хлорамфеникол, диоксометилтетрагидропиримидин+сульфадиметоксин+тримекаин+хлорамфеникол, синтомицин, аминитрозол+сульфаниламид, диэтилбензимидазолия трийодид и др.);
- препараты йода (повидон-йод, повидон-йод+калия йодид, йодопириновая мазь);
- препараты серебра.

Широко используемые в клинической практике традиционные антисептики характеризуются низкой эффективностью в отношении MRSA-культуры [18].

За последние десятилетия отечественные и зарубежные фармацевтические производители предложили большое количество препаратов для местного лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки. Широко применение нашли многокомпонентные мази на водорастворимой основе, обладающие антимикробной активностью, соответствующие фазам раневого процесса, проявляющие необходимый осмотический эффект. Однако результаты ряда рандомизированных исследований, проводивших оценку антимикробной активности мазей, демонстрируют ограниченность выбора последних в отношении штаммов MRSA [19].

Для лечения гнойно-воспалительных процессов кожи используются препараты комплексного соединения йода с поливинилпирролидоном, однако данные об их бактерицидной активности в отношении MRSA противоречивы [20, 21].

Дезинфицирующие и антимикробные свойства серебра известны очень давно. Соединения серебра и сульфата азола проявляют токсическое действие в отношении широкого спектра патогенных бактерий, вирусов, грибов вследствие взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, повреждения структурных белков мембран и клеточной стенки [22, 23].

Как показано в исследовании *in vitro*, соединения серебра и сульфаниламидов эффективны в отношении 50 штаммов MRSA [23].

Одним из факторов, повышающих устойчивость бактерий к неблагоприятному действию окружающей среды, является формирование специфически организованных биопленок на поверхности кожи. Биопленка имеет сложную архитектуру, а патогенные микроорганизмы в ее составе обладают более высокой резистентностью к действию антибактериальных препаратов. Соединения серебра препятствуют росту и образованию бактериальных биопленок [22].

Препараты серебра обладают не только антибактериальным, но и противовоспалительным свойством. Так, согласно результатам проведенного исследования, в очагах воспаления на коже при применении препаратов серебра было отмечено снижение активности матриксных металлопротеиназ, усиление апоптоза воспалительных клеток, стимуляция ангиогенеза в пораженном участке [24].

Интересным фактом является то, что препараты серебра преимущественно подавляют рост патогенных микроорганизмов и не оказывают влияния на жизнедеятельность резидентной микрофлоры кожи. Одним из объяснений данного феномена служит высокая интенсивность обменных процессов патогенной флоры (в отличие от таковой у сапрофитов) и соответственно быстрая адсорбция ионов серебра [25].

Хорошо известным препаратом серебра является крем Аргосульфан. Это уникальный антибактериальный

препарат с двумя синергически активными компонентами: ионами серебра и сульфата азола. Серебряная соль сульфата азола обладает мощным антибактериальным эффектом в отношении и грамположительной и грамотрицательной флоры и эффективно предупреждает возникновение реинфекции при раневой поверхности.

Показаниями к назначению крема Аргосульфан являются пиодермии, вторичное инфицирование кожи при различных дерматозах, гнойные раны и ссадины, ожоги и отморожения, а также трофические язвы и пролежни.

Препарат наносится на участок воспаления 2–3 раза в день толщиной 2–3 мм как открытым способом, так и под окклюзионную повязку. Аргосульфан хорошо смешивается с прираневым секретом и предупреждает прилипание марлевой повязки к прираневой поверхности. Максимальная суточная доза препарата – 25 г. Во время лечения вся рана должна быть покрыта кремом. В случае открытия раны необходимо дополнительно нанести крем. Крем применяется до полного заживления раны. Максимальная продолжительность лечения – 60 дней.

Многочисленные клинические исследования крема Аргосульфан показали высокую антибактериальную активность препарата. Так, согласно данным исследования Е.В. Зиновьева и соавт., при лечении гнойных ран кремом Аргосульфан у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы частота нагноения ран ниже на 15–19%, чем при использовании других антибактериальных мазей и антисептического раствора [26].

Помимо высокой антибактериальной активности препарат обладает регенеративным действием, способствуя улучшению микроциркуляции в ране, усиливая пролиферацию кератиноцитов и активность фибробластов. Регенеративные свойства сульфата азола серебра обеспечивают ускорение эпителизации эрозий и рубцевания язв, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований. Так, у пациентов с трофическими язвами на фоне диабетической стопы и венозной недостаточности применение Аргосульфана способствовало более быстрому заживлению трофических язв в сравнении с применением левомицетина в сочетании с метилурацилом. У пациентов, применявших Аргосульфан, уже на 10-е сутки рана очищалась от некротических тканей, появлялись зрелые грануляции и краевая эпителизация раны, а на 20-е сутки отмечено заживление трофических язв. У пациентов, применявших левомицетин и метилурацил, заживление язв наступало на 30-е сутки [27].

Многочисленные клинические исследования крема Аргосульфан показали хорошую переносимость препарата больными при различных инфекционных поражениях кожи [25–28].

Итак, гнойно-воспалительные процессы кожи и подкожной клетчатки – самая частая причина обращения за хирургической помощью.

Возбудителем гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки преимущественно является золотистый стафилококк – *Staphylococcus aureus*.

Лечение данных состояний включает первоочередную хирургическую санацию и этиотропную терапию. Особую сложность в лечении представляют штаммы MRSA.

Несмотря на имеющееся на сегодняшний день многообразие лекарственных средств, их выбор ограничен в отношении штаммов MRSA.

Сульфатазол серебра в значительной степени подавляет рост патогенного *S. aureus*, в том числе и MRSA-штаммов.

Крем Аргосульфан является современным эффективным и безопасным средством в терапии гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожной клетчатки.

Литература

1. Девятых В.А., Приб А.Н., Козлов А.В. и др. Пути улучшения амбулаторной помощи больным с хирургической инфекцией // Хирургия. 1993. № 4. С. 79–84.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009. 89 с.
3. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Местное лечение ран и раневой инфекции // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т. 13. С. 214–222.
4. Раны и раневая инфекция / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
5. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum // Cleve Clin J Med. 2012. Vol. 79 (1). P. 57–66.
6. Kluytmans J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* // J Hosp Infect. 1998. Vol. 40(Suppl B). S. 25–29.
7. Griffiths-Jones A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in wound care // J Wound Care. 1995. Vol. 4(10). P. 481–483.
8. Duckworth G., Cookson B., Humphreys H., Heathcock R. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association // J Hosp Infect. 1998. Vol. 39(4). P. 253–290.
9. Budnick L.D., Schaeffer S. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in New York health care facilities, 1988. The New York MRSA Study Group // Am J Public Health. 1990. Vol. 80(7). P. 810–813.
10. Jevons M.P. Celbenin-resistant staphylococci // BMJ. 1961. Vol. 1: 124–125.
11. Fraise A.P., Mitchell K., O'Brien S.J. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in nursing homes in a major UK city: an anonymized point prevalence survey // Epidemiol Infect. 1997. Vol. 118(1). P. 1–5.
12. Boyce J.M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures // Infect Dis Clin North Am. 1989. Vol. 3(4). P. 901–913.
13. Perry C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // J Wound Care. 1996. Vol. 5(1). P. 31–34.
14. Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004) // Diagn Microbiol Infect Dis. 2007. Vol. 57. P. 7–13.
15. Longfield J.N., Townsend T.R., Cruess D.F. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): risk and outcome of colonized vs. infected patients // Infect Control. 1985. Vol. 6(11). P. 445–450.
16. Yazdani C., Hanna N. Comparative Analysis of Empiric Antimicrobial Treatments for Skin and Soft Tissue Infections in Newly Hospitalized Patients // J Pharm Pract. 2013 Sep 27 [Epub ahead of print].
17. Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism // Nat Rev Microbiol. 2011. Vol. 9. P. 233–243.
18. Красильников А.П. Справочник по антисептике. Минск, 1995.
19. Блатун Л.А., Терехова Р.П., Страдомский Б.В. и др. Стеллантин-ПЭГ мазь 3%: сравнительная антимикробная активность в отношении возбудителей хирургической инфекции // Антибиотики и химиотерапия. 2008. Т. 53. С. 11–12.
20. Haley C.E., Marling-Cason M., Smith J.W. et al. Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // J Clin Microbiol. 1985. Vol. 21(6). P. 991–992.
21. Payne D.N., Gibson S.A., Lewis R. Antiseptics: a forgotten weapon in the control of antibiotic resistant bacteria in hospital and community settings? // J R Soc Health. 1998. Vol. 118(1). P. 18–22.
22. Radzig M.A., Nadtochenko V.A., Koksharova O.A. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013. Vol. 102. P. 300–306.
23. George N., Faogali J., Muller M. Silver sulfadiazine (silver sulfadiazine and chlorhexidine) activity against 200 clinical isolates // Burns. 1997. Vol. 23(6). P. 493–495.
24. Kjolseth D., Frank J.M., Barker J.H. et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization // J Am Coll Surg. 1994. Vol. 179(3). P. 305–312.
25. Самцов А.В. Применение топических средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями // Вестник клинической дерматологии. 2014. № 2.
26. Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В. и др. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Вестник Новгородского гос. ун-та. 2010. № 59.
27. Брискин Б.С. и др. Аргосульфан в лечении трофических и диабетических язв нижних конечностей // Поликлиника. 2006. № 2.
28. Резникова М.М., Корсунская И.М., Трофимова И.Б., Тамразова О.Б. Опыт применения аргосульфана в местной терапии язвенных дефектов кожи разного генеза // Клин. дерматол. венерол. 2004. № 4. С. 89–91.

АРГОСУЛЬФАН®

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ КОЖИ

ПРЕПАРАТ
СОДЕРЖИТ В СОСТАВЕ
ИОНЫ
СЕРЕБРА

РУ П N014888/01 от 24.04.09

2



ДЕЙСТВИЯ

антибактериальное

регенеративное

ARG-RU-1204-459

реклама

VALEANT

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.
Тел. +7 495 510 2879, факс +7 495 510 2879 www.valeant.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Влияние терапии трансдермальной формой глюкозамина сульфата на качество жизни пациентов с остеоартрозом коленного сустава (результаты открытого многоцентрового наблюдательного исследования)

К.м.н. А.В. Джоджуа, Н.М. Яковлева, профессор Ю.М. Стойко, Е.О. Воронцова, В.С. Каратеев, М.А. Болотников

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования. Джоджуа А.В., Яковлева Н.М., Стойко Ю.М. и др. Влияние терапии трансдермальной формой глюкозамина сульфата на качество жизни пациентов с остеоартрозом коленного сустава (результаты открытого многоцентрового наблюдательного исследования) // РМЖ. 2016. № 8. С. 512–518.

Введение

Остеоартроз (ОА) представляет собой хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, для которого характерна деградация суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов. Эти изменения приводят к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (синовиальной оболочки, связок) [1, 2].

ОА – наиболее распространенная форма суставной патологии. Рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства лиц старше 65 лет и приблизительно у 80% людей старше 75 лет [1, 3, 4].

Развитие заболевания обусловлено физическими нагрузками, микротравмами, гипоксией, ишемией, а также другими предрасполагающими факторами. Основу поражения при ОА составляют изменения в хрящевой ткани, при этом наблюдаются дегенерация и гибель хондроцитов, развивается деполимеризация основного вещества, продуцируемого ими, снижается количество гликозаминогликанов. Потеря протеогликанов ведет к уменьшению прочности хряща и его дегенерации [5, 6].

Основные клинические симптомы ОА – боль и деформация суставов, приводящая к нарушению их функции. Боли возникают при нагрузке на больной сустав, при ходьбе, уменьшаются в покое. Характерны вечерние и ночные боли после дневной нагрузки.

Клиническое течение характеризуется волнообразностью, когда короткие периоды обострения сменяются спонтанной ремиссией.

Осмотр позволяет выявить деформации сустава во фронтальной и сагиттальной плоскостях, нарушения походки, ее особенности, способность передвигаться самостоятельно или с использованием дополнительных средств (трость, костыли), сравнить передвижение пациента по ровной поверхности и по лестнице (вверх и вниз). При осмотре определяют локализацию боли, наличие синовита, выявляют повреждения менисков, измеряют объем движения в суставе, величину сгибательной и разгибательной контрактур.

Артрозы суставов длительное время рассматривались как заболевание суставного хряща, однако на сегодняшний день существуют неопровержимые доказательства того, что кроме суставного хряща в патологический процесс вовлекаются и другие анатомиче-

ские структуры сустава: капсула, мениск, субхондральная кость, а также мышцы и связки [7–9]. В связи с этим лечение ОА должно быть комплексным. В основу комплексной терапии положены следующие принципы: уменьшение боли, оптимизация и поддержка функционального состояния суставов, предотвращение или замедление прогрессирования структурных изменений суставных тканей (хряща, субхондральной кости, связочного аппарата и мышц), максимально возможное сохранение функции сустава [9, 10].

В лечении ОА применяются обезболивающие препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и средства с хондропротективными свойствами [11–14]. При этом продолжительное применение НПВП значительно снижает стойкость хряща к нагрузке, поэтому их используют как эпизодическое лечение в разных стадиях воспалительного процесса в суставе [15–17].

До настоящего времени неутонченной оставалась роль группы препаратов, обладающих хондропротективным влиянием, заключающимся в изменении состава синовиальной жидкости [18].

Известно, что при развитии ОА кластеры патологических хондроцитов содействуют продукции неполноценного основного вещества хрящевой ткани, которая становится частично деполимеризованной. От содержания гликозаминогликанов зависят «смазочные» свойства суставной жидкости, которая «выталкивается» из хрящевой матрикса при повышении механических нагрузок на сустав. При этом в синовиальной жидкости уменьшается количество гиалуроновой кислоты, которая является важнейшим фактором хондропротекции [8, 19].

Роль глюкозамина состоит в том, что он создает необходимую среду хондроцитам и используется для построения нового хряща. Глюкозамин активно участвует в метаболических процессах хрящевой ткани и является необходимым элементом питания человека. Исходя из изложенного, возникает необходимость изыскания и оценки лекарственных средств, обладающих хондропротективной активностью и обезболивающими свойствами.

Показано, что применение глюкозамина сульфата улучшает состояние пациентов при монотерапии. Известно, что в случаях, когда заболевание протекает с невыраженным воспалительным компонентом, эффектив-

ность глюкозамина сульфата не уступает эффективности использования НПВП [20, 21].

Таким образом, глюкозамина сульфат при достаточном поступлении в организм человека позволяет надолго продлить дееспособность суставов и предупредить ряд серьезных заболеваний, приводящих к инвалидности и эндопротезированию [7, 9].

В Российской Федерации зарегистрирован препарат Хондроксид® Максимум (основное вещество – глюкозамина сульфат калия хлорид), показаниями к применению которого является ОА периферических суставов и суставов позвоночника и использование которого позволяет восполнить эндогенный дефицит глюкозамина, стимулировать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Для улучшения поступления глюкозамина в ткани сустава лекарственное средство применяется в форме крема, в состав которого входит трансдермальный глюкозаминный комплекс. Это мицеллярная система, способствующая улучшенному проникновению активного вещества через трансдермальный барьер и достижению высокой концентрации глюкозамина в синовиальной жидкости пораженного сустава.

Цель исследования заключалась в клинической оценке эффективности лекарственного средства для наружного применения Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, в лечении ОА коленного сустава с анализом качества жизни пациентов.

Материал и методы

В открытом наблюдательном исследовании приняли участие 3232 амбулаторных пациента из 32 городов Российской Федерации с верифицированным диагнозом «остеоартроз коленного сустава», находящихся на амбулаторном лечении и наблюдающихся с июля по декабрь 2015 г. Протокол исследования прошел процедуру рассмотрения и был одобрен на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Хондроксид® Максимум, крем для наружного применения 8%, втирали в кожу до полного впитывания в месте поражения трижды в день, нанося полосу длиной от 2 до 3 см. Применение препарата Хондроксид Максимум не противоречило национальным стандартам оказания медицинской помощи и инструкции по медицинскому применению препарата. Общая продолжительность лечения для каждого из пациентов составляла 28 дней. При этом за 2 мес. до начала исследования и в течение всего периода наблюдения пациенты не применяли каких-либо других средств, влияющих на регенерацию хряща, в том числе системных хондропротекторов. Также в исследование не включались пациенты, которые в течение 2-х нед. до начала исследования использовали НПВП. Прием НПВП в ходе наблюдения допускался при усилении боли в целевом суставе.

Пациенты были обследованы трижды: в первый день обращения к врачу (визит № 1 – скрининг, начало наблюдения), через 14 дней после включения в программу и начала применения исследуемого препарата (визит № 2 – контрольный визит, наблюдение) и через 28 дней (визит № 3 – завершение наблюдения, оценка эффективности терапии). Общая продолжительность исследования для пациента составила 28 сут. В ходе исследования оценивались эффекты лечения больных ОА:

1) выраженность боли в коленном суставе в покое и при движении после окончания 4-недельной терапии по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ);

2) функциональная активность по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index);

3) функциональный статус и степень дискомфорта по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire);

4) общее клиническое впечатление врача о проводимой терапии;

5) субъективная оценка пациентами эффекта проводимой терапии;

6) качество жизни больных по опроснику EQ-5D.

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

1) диагноз: остеоартроз коленного сустава I–III стадии по Келлгрену на основании данных рентгенографии. При двустороннем поражении оценивается наиболее болезненный сустав;

2) возраст пациента от 40 до 70 лет;

3) интенсивность болевого синдрома при ходьбе по ВАШ ≥ 40 мм на протяжении последних 2-х нед.;

5) неприменение любых системных хондропротекторов и препаратов, стимулирующих регенерацию хряща, в течение 2-х мес. до включения в исследование;

6) неприменение НПВП в течение 2-х нед. до включения в исследование;

7) добровольное согласие пациента на участие в исследовании и адекватное сотрудничество в ходе его проведения (письменное информированное согласие пациента на участие в программе).

Возраст пациентов варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст $54,8 \pm 8,4$ года, медиана – 55 лет). Возрастной состав пациентов представлен в таблице 1.

Возрастные группы пациентов приблизительно равны по численности.

Из 3232 пациентов полный цикл исследования прошел 3221 (99,7%) пациент, 6 (0,3%) пациентов не явились на завершающий визит, вследствие чего выбыли из исследования.

Результаты исследования

Оценка характера болевого синдрома по ВАШ

Интенсивность болевого синдрома при ходьбе оценена по ВАШ до начала лечения у 3230 пациентов. При двустороннем поражении оценивался наиболее болезненный сустав. Так, у 1562 (48,4%) пациентов учитывали данные по правому суставу, у 1284 (39,7%) – по левому, у 384 (11,9%) – по обоим. Боль относили к одной из степе-

Таблица 1. Возрастной состав пациентов с ОА

Возраст	Число пациентов	
	абс.	%
40–49	1049	32,4
50–59	1075	33,3
60–70	1108	34,3
Всего	3232	100,0

Таблица 2. Динамика выраженности боли по ВАШ в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3230	100	3211	100
Легкая боль и отсутствие боли (0–39 баллов)	1316	40,7	2670	83,2*
Умеренная боль (40–70 баллов)	1779	55,1	525	16,3*
Выраженная боль (71–100 баллов)	135	4,2	16	0,5*

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

ней в зависимости от выраженности: отсутствие боли и легкая боль – 0–39 баллов, умеренная боль – 40–70 баллов, выраженная боль – 71–100 баллов.

Больше половины (55%) пациентов отмечали наличие умеренной боли до начала лечения. Болевой синдром при ходьбе как выраженный оценивали 4,2% пациентов на 1-м визите (табл. 2, рис. 1).

Как видно из таблицы 2 и рисунка 1, в процессе лечения произошло статистически достоверное существенное (с 4,2 до 0,5%) уменьшение количества больных с выраженной болью и более чем в 2 раза – уменьшение количества больных с умеренной болью. Значительная часть пациентов (83,2%) стала испытывать лишь легкую боль либо отметила полное отсутствие боли через 4 нед. лечения кремом Хондроксид Максимум (визит 3). Таким образом, подтверждено выраженное обезболивающее действие препарата Хондроксид Максимум 8% крем для наружного применения.

Таблица 3. Динамика средних показателей по опроснику WOMAC в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1	Визит 3
Число пациентов	3211	3182
Оценка интенсивности боли, баллов	21,6±21,5	11,5±15,5*
Оценка скованности, баллов	6,8±14,0	3,6±9,2 *
Оценка степени нарушения двигательной функции, баллов	45,7±79,7	28,7±66,1*
Суммарный индекс	74,0±107,6	43,8±86,5*

*Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома (по ВАШ)

на 1-м визите

на 3-м визите

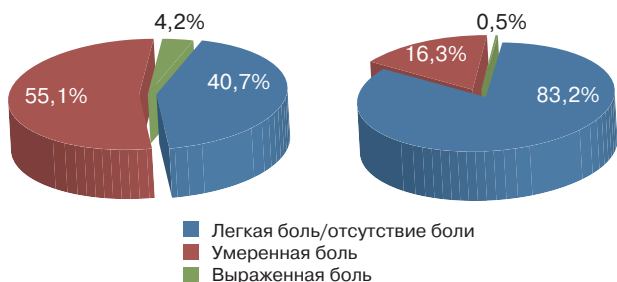


Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ в ходе лечения ОА ($p < 0,05$)

Результаты тестирования по опроснику WOMAC

Тестирование по опроснику WOMAC – определение индекса оценки тяжести ОА – до начала лечения проведено у 3211 (99,4%) пациентов, в динамике – у 3182 (98,5%) пациентов (табл. 3).

В результате лечения наблюдалась достоверно положительная динамика как суммарного индекса WOMAC, так и отдельных его показателей (боль в покое и при движении, скованность, двигательная функция). Причем в соответствии с рекомендациями OARSI (Osteoarthritis Research Society International) значимым хорошим эффектом считали изменения показателей опросника WOMAC на 20% от исходного уровня. Лечение кремом Хондроксид Максимум позволило достичь значимых положительных результатов (уменьшение на 20% и более) по снижению интенсивности боли у 2790 (87,7%) пациентов, по увеличению двигательной функции у 2561 (80,5%) пациентов, по уменьшению скованности у 1627 (51,1%) пациентов. Суммарный индекс WOMAC уменьшился на 20% и более от исходного уров-



Рис. 2. Динамика показателей по опроснику WOMAC в ходе лечения ОА

Таблица 4. Динамика показателей по опроснику WOMAC в ходе лечения ОА

Показатель	Оценка интенсивности боли		Оценка скованности		Оценка двигательной функции		Суммарный индекс	
	Число пациентов, абс.	Число пациентов, %	Число пациентов, абс.	Число пациентов, %	Число пациентов, абс.	Число пациентов, %	Число пациентов, абс.	Число пациентов, %
Уменьшение значения WOMAC на 20% и более	2790	87,7	1627	51,1	2561	80,5	2717	85,4
Уменьшение/увеличение значения WOMAC менее чем на 20%	368	11,6	1534	48,2	598	18,8	446	14,0
Увеличение значения WOMAC более чем на 20%	24	0,7	21	0,7	23	0,7	19	0,6

ня у подавляющего большинства – 2717 (85,4%) пациентов (табл. 4, рис. 2).

Оценка функциональных возможностей суставов с использованием индекса HAQ

Оценка функциональных возможностей суставов в повседневной жизни больного с использованием индекса HAQ до начала лечения проведена у 3167 (98,0%) пациентов, в динамике – у 3058 (94,6%) пациентов. Степень функциональных возможностей оценивалась в баллах следующим образом: функциональные возможности суставов сохранены – 0–20 баллов, ограничены – 21–40 баллов, утрачены – 41 балл и выше (табл. 5, рис. 3).

На первом визите более половины (61,5%) пациентов отмечали сохранность функциональных возможностей суставов в повседневной жизни, ограничение – 33,3% пациентов, утрату функциональных возможностей отмечали 5,2% пациентов.

Как видно из таблицы 5 и рисунка 3, в процессе лечения кремом Хондроксид Максимум произошло статистически достоверное перераспределение пациентов из групп с утраченным и ограниченным функциональным статусом суставов в группы с более высокими функциональными возможностями.

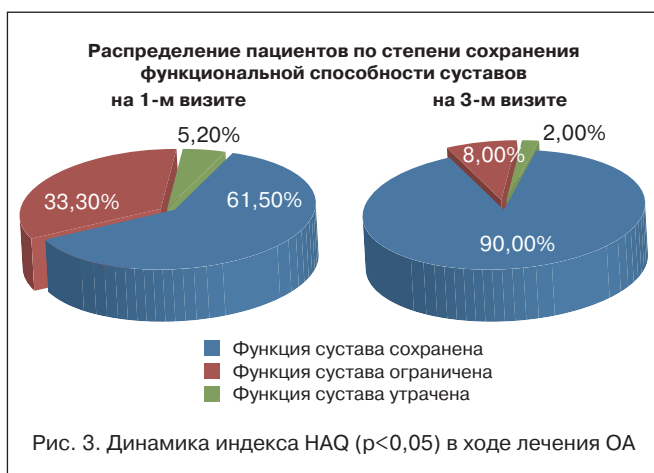


Рис. 3. Динамика индекса HAQ ($p<0,05$) в ходе лечения ОА

Оценка качества жизни по опроснику Европейской группы (EuroQol) EQ-5D

Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D (European Quality of Life instrument) до начала лечения проведена у всех 3232 (100%) пациентов, в динамике – у 3215 (99,5%) (рис. 4).

Анализ проводили по 5 параметрам (мобильность, уход за собой, обычная активность, боль и дискомфорт, тревога и депрессия), оцениваемым пациентами самостоятельно с использованием трех вариантов ответа: проблема отсутствует – 1 балл, есть определенная проблема – 2 балла, проблема значительная – 3 балла.

Во второй части опросника оценивалось состояние здоровья пациентов в баллах от 0 до 100 по ВАШ. Эта часть опросника представляла собой количественную оценку самими пациентами своего общего статуса здоровья.

В процессе лечения отмечена существенная динамика в увеличении мобильности пациентов: до начала лечения 72,5% пациентов достоверно чаще имели определенные проблемы с передвижением, после лечения – только 23,6%. Отсутствие проблем с передвижением на 3-м визите после проведенного лечения кремом Хондроксид Максимум отмечали уже 76,3% пациентов (табл. 6).

В ходе исследования отмечена аналогичная статистически достоверная положительная динамика показателя «самообслуживание, уход за собой»: до начала

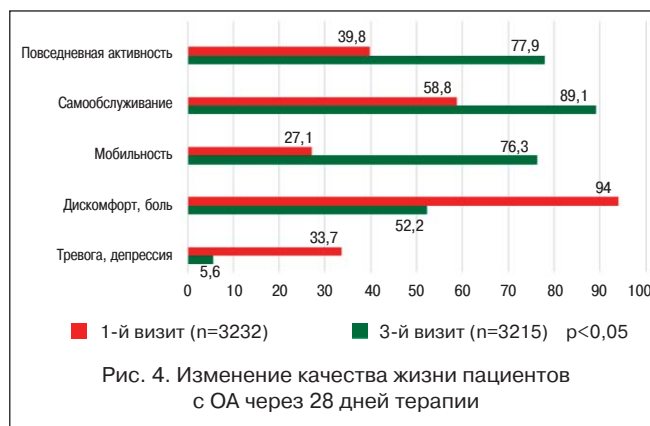


Рис. 4. Изменение качества жизни пациентов с ОА через 28 дней терапии

Таблица 5. Динамика индекса HAQ в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3 167	100	3 058	100
Функциональная способность суставов сохранена (0–20 баллов)	1 947	61,5	2 751	90,0*
Функциональная способность суставов ограничена (21–40 баллов)	1 056	33,3	245	8,0*
Функциональная способность суставов утрачена (более 41 балла)	164	5,2	62	2,0*
Средний балл	21,2±15,9		11,8±10,8*	

* Достоверные различия между визитами, $p<0,05$

Таблица 6. Динамика мобильности в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
1. У меня нет проблем с передвижением в пространстве	877	27,1	2452	76,3*
2. У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	2343	72,5	761	23,6*
3. Я прикован к постели	12	0,4	2	0,1*
Средний балл	1,7±0,5		1,2±0,4*	

* Достоверные различия между визитами, $p<0,05$

лечения 1308 (40,5%) пациентов достоверно чаще имели некоторые проблемы с самообслуживанием, после лечения – только 346 (10,8%), отсутствие проблем с самообслуживанием после лечения отмечали уже 2865 (89,1%) из 3215 пациентов (табл. 7).

Число пациентов с ОА, повседневная активность которых существенно возросла после прохождения курса терапии препаратом Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, увеличилось с 1287 (39,8%) до 2505 (77,9%) пациентов (табл. 8). Число пациентов, не способных выполнять повседневные дела в желаемом объеме, сократилось со 146 (4,5%) до 20 (0,6%).

Применение препарата Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, позволило статистически достоверно уменьшить боль и дискомфорт практически у половины (50,5%) больных, причем 47,7% пациентов перестали испытывать боль и дискомфорт (табл. 9).

Психологическое состояние больных, участвовавших в исследовании, также улучшилось (табл. 10):

почти на 30% увеличилось количество пациентов, не испытывающих тревоги и депрессии (с 66,3% на 1-м визите до 94,4% на 3-м визите, $p < 0,05$), в 5 раз сократилось число больных, ощущающих небольшую тревогу или депрессию (с 29,3 до 5,3%, $p < 0,05$). Положительные сдвиги в психическом статусе пациентов на фоне лечения, выявленные с помощью опросника EQ-5D, связаны с улучшением качества жизни (в первую очередь с уменьшением болевых ощущений, улучшением способности к передвижению и самообслуживанию).

Вторая часть опросника представляла собой количественную оценку общего статуса здоровья. Пациенты оценивали состояние своего здоровья в баллах от 0 до 100 по ВАШ, где 0 означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. При динамической оценке изменение статуса здоровья считали объективным и существенным, если настоящее значение ВАШ отличалось от предыдущего более чем на 13 мм. В процессе лечения существенно (с 636 (19,7%) до 2141 (66,7%))

Таблица 7. Динамика показателя «самообслуживание, уход за собой» в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
1. У меня нет проблем с самообслуживанием	1902	58,8	2865	89,1*
2. У меня есть некоторые проблемы с самообслуживанием	1308	40,5	346	10,8*
3. Я не могу сам мыться и одеваться	22	0,7	4	0,1*
Средний балл	1,4±0,5		1,1±0,3*	

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Таблица 8. Динамика повседневной активности в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
1. У меня нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга)	1287	39,8	2505	77,9*
2. У меня есть некоторые проблемы с выполнением повседневных дел	1799	55,7	690	21,5*
3. Я не могу выполнять повседневные дела	146	4,5	20	0,6*
Средний балл	1,6±0,6		1,2±0,4*	

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Таблица 9. Динамика боли, дискомфорта в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
1. Я не чувствую боли и дискомфорта	193	6,0	1535	47,7*
2. У меня есть сейчас небольшая боль или дискомфорт	2136	66,1	1625	50,5*
3. Меня мучают боль или дискомфорт	903	27,9	55	1,7*
Средний балл	2,2±0,5		1,5±0,5*	

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Таблица 10. Динамика тревоги, депрессии в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
1. Я не чувствую тревоги, депрессии	2144	66,3	3035	94,4*
2. У меня есть сейчас небольшая тревога, депрессия	946	29,3	170	5,3*
3. У меня есть выраженная тревога, депрессия	142	4,4	10	0,3*
Средний балл	1,4±0,5		1,1±0,5*	

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ

глюкозамина сульфат

Новое слово в лечении суставов¹

БИОДОСТУПНОСТЬ ГЛЮКОЗАМИНА
В ПОРАЖЕННОМ СУСТАВЕ

СОПОСТАВИМА С СИСТЕМНЫМИ
ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ²

- Сопоставим по клиническим эффектам с инъекционным глюкозамином³
- Оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие
- Стимулирует восстановление суставного хряща



Дата выпуска рекламы: декабрь 2014. РУ: ЛСР-005117/08

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое название препарата: Хондроксид® Максимум. **Международное непатентованное название препарата:** Глюкозамин. **Показания к применению.** Остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, повреждение кожных покровов в месте нанесения препарата, детский возраст до 12 лет, беременность, период лактации. **Способ применения и дозы.** Крем наносят 2-3 раза в день на кожу над местом поражения полоской длиной 2-3 см и втирают до полного всасывания в кожу. Длительность использования препарата не менее 3-4 недель. Возможно повторение курса. **Побочное действие.** Возможны аллергические реакции. **Лекарственная форма.** Крем для наружного применения 8%.

¹ Хондроксид Максимум – единственный глюкозамина сульфат в форме крема на территории РФ, согласно данным ГРЛС (01.12.2014 г.).

² «Относительная биодоступность глюкозамина после перорального, внутримышечного введения и трансдермального применения препарата Хондроксид® Максимум в эксперименте.» Blair Yasso1, Yinghe Li 2, Asafov Alexander 3; Мельникова Н.Б.4, Мухина И.В.5, «Экспериментальная и клиническая фармакология» № 12, 2014; Трансдермальный глюкозаминовый комплекс «Хондроксид максимум» при остеоартрозе коленных суставов» Е.А. Беляева Кафедра внутренних болезней Медицинского института ТулГУ, «Врач» № 5 2014

³ Лапшина С.А., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В. с соавт. Сравнительная эффективность препарата «Хондроксид® Максимум», крем для наружного применения, и инъекционной формы глюкозамина сульфата («Дона») у пациентов с гонартрозом. Consilium Medicum Неврология/Ревматология. 2014, № 2

⁴ Препарат Хондроксид® стал победителем премии Russian Pharma Awards 2014 в номинации «Препарат выбора среди комбинированных корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани»

© ОАО «Нижфарм»

Московское представительство ООО «Штада СиАйЭс» 119017, Россия, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4,
Тел.: +7 (495) 797-31-10; Факс: +7 (495) 797-31-11; E-mail: moscow@stada.ru

Предназначено только для медицинских и фармацевтических работников

STADA
C I S
www.stada.ru

Видеоролик о механизме
действия препарата
Хондроксид® Максимум:



возросло число больных с высокими показателями статуса здоровья (табл. 11 и рис. 5).

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом на последнем визите выполнена у 3221 больного. 95,4% пациентов отмечали улучшение на фоне лечения одинаково часто во всех возрастных группах. Отсутствие эффекта отметили только 4,5% больных, достоверно чаще это были пожилые пациенты, что вполне объяснимо, поскольку с возрастом степень тяжести ОА нарастает, соответственно уровень невротизации и ипохондрической настроенности у пожилых пациентов увеличивается (рис. 6).

Врачи-исследователи оценили в целом эффект терапии как «значительный и умеренный» у подавляющего большинства – 2790 (86,62%) пациентов, лишь у 2,95% наблюдалось отсутствие эффекта (см. рис. 6).

Следует отметить хорошую переносимость препарата Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%. В ходе исследования были зарегистрированы осложнения лишь у 3-х (0,09%) из 3233 пациентов. У 2-х пациентов они проявились в виде сыпи и незначительного зуда на месте нанесения крема, у 1 пациента отмечены изжога и тошнота (прекратились после отмены терапии таблетированным препаратом на основе нимесулида, с приемом которого исследователи связали возникновение побочного действия). Только 1 (0,03%) из 3233 пациентов прекратил терапию исследуемым препаратом досрочно в связи с возникновением осложнения в виде гиперемии и отека сустава, а также зуда в области нанесения крема. За период исследования серьезные осложнения не регистрировались ни у одного пациента, не наблюдалось также клинически значимых изменений жизненно важных показателей.

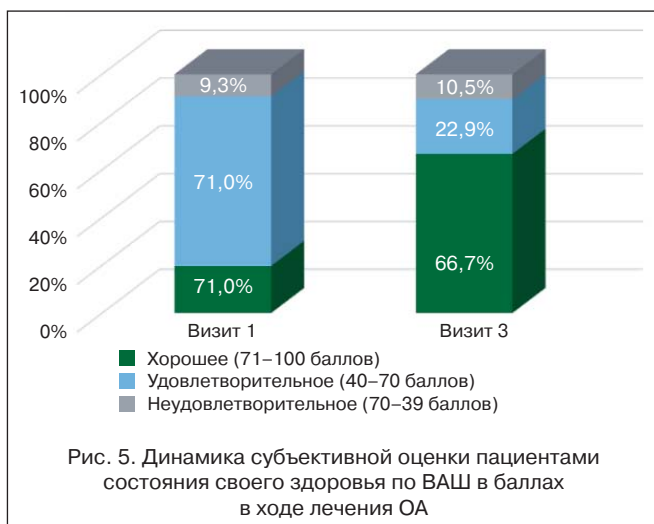


Рис. 5. Динамика субъективной оценки пациентами состояния своего здоровья по ВАШ в баллах в ходе лечения ОА

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать хороший обезболивающий эффект и положительную динамику показателей качества жизни пациентов на фоне применения препарата Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, в лечении пациентов с ОА коленного сустава.

Выводы

Проведенные исследования с применением препарата Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, у пациентов с ОА коленного сустава свидетельствуют о существенной положительной динамике, выражающейся в уменьшении болевого синдрома (ВАШ, WOMAC), увеличении функциональных возможностей суставов (HAQ), увеличении мобильности пациентов, улучшении общего самочувствия и по совокупности этих факторов, т. е. о достоверном улучшении качества жизни пациентов (EQ-5D).

Терапия препаратом Хондроксид Максимум, крем для наружного применения 8%, отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Нежелательные явления, возникающие крайне редко, носят локальный характер и относятся к категории легких, что позволяет проводить длительную терапию у пациентов с гонартрозом.

Терапия препаратом Хондроксид Максимум 8% крем оказывает положительный клинический эффект на общее самочувствие пациентов, способствуя не только уменьшению болевого синдрома и улучшению функционального состояния суставов, но и улучшению психического состояния пациентов, повышению их социальной активности. Таким образом, крем Хондроксид® Максимум является перспективным препаратом для широкого применения в клинической практике.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

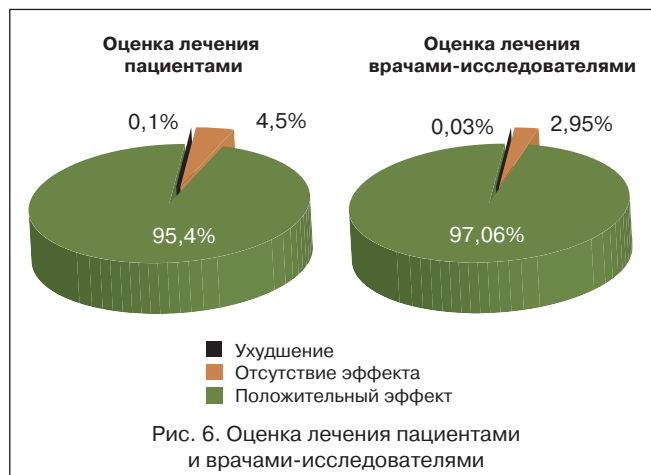


Рис. 6. Оценка лечения пациентами и врачами-исследователями

Таблица 11. Динамика субъективной оценки пациентами состояния своего здоровья по ВАШ в баллах в ходе лечения ОА

Показатель	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	3232		3215	
Состояние здоровья оценено как хорошее (71–100 баллов)	636	19,7	2141	66,7*
Состояние здоровья оценено как удовлетворительное (40–70 баллов)	2296	71,0	735	22,9*
Состояние здоровья оценено как плохое/неудовлетворительное (0–39 баллов)	300	9,3	339	10,5

* Достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Современные аспекты лечения пациентов с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей

К.м.н. А.В. Черняков

ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Черняков А.В. Современные аспекты лечения пациентов с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей // РМЖ. 2016. № 8. С. 519–522.

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей является заболеванием, с которым в той или иной степени встречается врач любой клинической специальности. Это связано с тем, что тромбоз и воспаление в подкожных венах может быть как самостоятельным заболеванием, так и осложнением какого-либо патологического процесса, сопровождающегося явлениями гиперкоагуляции.

Следует отметить, что явления тромбоза и воспаления венозной стенки при тромбофлебитах в большинстве случаев идут параллельно и поддерживают друг друга, а в патогенезе развития заболевания достаточно сложно выделить инициирующий фактор [1].

Причины развития тромбофлебита поверхностных вен

Самой частой причиной тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей является варикозная болезнь, приводящая к нарушению венозной гемодинамики и дистрофическим изменениям в стенках вен. При этом расширение диаметра вен, их варикозная трансформация, недостаточность клапанов приводят к появлению турбулентного характера тока крови по измененным венам, а развивающиеся повреждения интимы венозного сосуда на фоне персистирующего воспалительного процесса создают условия для развития тромботического процесса. Таким образом, при варикозной болезни вен нижних конечностей присутствуют два фактора тромбообразования из триады Вирхова: замедление скорости кровотока и нарушение целостности сосудистой стенки.

Третий фактор триады – повышенная свертываемость крови – может приводить к развитию тромботического процесса как в поверхностных, так и в глубоких венах. Гиперкоагуляционные состояния развиваются также вследствие различных приобретенных и врожденных факторов.

Одной из серьезных причин развития тромбофлебитов являются хирургические вмешательства, при которых отмечаются нарушение сосудистой стенки и выброс большого количества тканевого фактора в кровоток. Поэтому профилактика развития венозных тромбоэмболических осложнений в пери- и послеоперационном периоде является одной из важнейших и актуальных задач в современной хирургии.

К этой же группе причин можно отнести постинъекционные тромбофлебиты, развивающиеся в местах пункции поверхностных вен при внутривенных вливаниях и различных внутрисосудистых манипуляциях (коронарография, имплантация кава-фильтра и т. д.). Также следует отметить тромбофлебиты у пациентов, страдающих внутривенной формой наркомании.

Повышение свертываемости крови отмечается при применении ряда фармакологических препаратов. На-

пример, прием оральных контрацептивов увеличивает риск развития тромбозов и тромбофлебитов приблизительно в 5 раз [2].

Венозные тромбозы и тромбофлебиты часто развиваются у больных с злокачественными новообразованиями, а возникновение венозного тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает выживаемость пациентов. В 1865 г. Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [3]. В последующем W.H. Geerts et al. установили, что онкологическое заболевание повышает риск венозных тромбозов в 4–7 раз [4].

Ожирение, врожденное или приобретенное, также является фактором, повышающим риск развития венозных тромбозов. Так, в работе P.D. Stein et al. говорится о повышении риска развития венозных тромбозов при увеличении индекса массы тела свыше 25 кг/м² [5].

Наряду с ожирением явления гиперкоагуляции развиваются у пациентов с антифосфолипидным синдромом. При этом антитела к фосфолипидам выявляются у 3% пациентов, перенесших первичный эпизод венозного тромбоза [6].

К серьезным факторам, повышающим риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, относятся наследственные тромбофилии. Первые данные об этих состояниях были опубликованы в 1965 г., когда норвежский исследователь О. Эгберг описал семью, в которой было выявлено снижение уровня антитромбина III в плазме крови. Позже американский ученый Дж. Гриффин выявил пациентов с дефицитом протеина С, который инактивирует факторы Va, VIIIa и активирует фибринолиз. Гомозиготный дефект протеина С не совместим с жизнью [7]. В 1984 г. Ч. Эсмон и П. Компо описали предрасположенность к тромбозам у пациентов с дефицитом протеина S, являющегося кофактором протеина С [8]. В 1993 г. Дальбеком выявлена неспособность крови пациента реагировать на активированный протеин С в результате генетического дефекта. В дальнейшем эта мутация получила название «болезнь фактора V Лейден» [9]. В настоящее время наиболее часто встречаемыми наследственными факторами тромбофилии выступают мутация фактора V – «лейденовская мутация» (4–5%), дефицит протеина С (0,2–0,4%), дефицит протеина S (0,2%), дефицит антитромбина III (0,02%) [10].

Клиническая картина и диагностика тромбофлебитов поверхностных вен

Ведущим синдромом в клинике поверхностного тромбофлебита является воспаление, которое проявляется покраснением, инфильтрацией и отеком мягких тканей над пораженной веной. Отмечается достаточно выражен-

ный болевой синдром. Яркость картины зависит от объема поражения: при воспалении небольших притоков процесс может быть субклиническим, а при поражении крупных стволов – ярко выраженным (рис. 1). В некоторых случаях воспалительный процесс может иметь характер абсцедирующего, что встречается у ослабленных пациентов и страдающих внутривенной формой наркомании.

Несмотря на яркую клиническую картину тромбофлебита, необходимо использование инструментальных методов исследования для подтверждения диагноза и проведения дифференциальной диагностики. В настоящее время «золотым стандартом» в обследовании пациентов с тромбофлебитами вен является ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) [11], что обусловлено поверхностным расположением исследуемых венозных структур, малоинвазивностью, экономичностью метода, отсутствием лучевой нагрузки. К задачам метода относятся верификация диагноза тромбофлебита или выявление другой патологии, оценка уровня поражения и динамики процесса. Тромботические массы в пораженной вене в ходе УЗАС регистрируются на 15–20 см проксимальнее границы гиперемии и инфильтрации.

Во время проведения исследования в В-режиме используется методика периодической компрессии. При этом отмечается полное сжатие непораженной

и отсутствие компрессии пораженной тромбофлебитом вены.

Однако в случае присутствия «свежего», мягкого тромба в просвете вены проба с компрессией будет иметь ложноотрицательный характер. В этом случае необходимо дополнительное использование режима цветового доплеровского кодирования для определения наличия кровотока в исследуемой вене (рис. 2).

Также УЗАС позволяет провести дифференциальную диагностику и выявить другую патологию, не связанную с заболеваниями вен (лимфангоит, лимфаденопатия, абсцессы и гематомы) [12].

Тактика лечения пациентов с острыми тромбофлебитами

Тактика лечения пациентов с острыми тромбофлебитами поверхностных вен нижних конечностей включает консервативную терапию и хирургические операции. При этом в основе выбора объема лечения лежит вид пораженной вены, уровень проксимальной границы, вовлеченность в процесс глубоких вен.

В зависимости от уровня и объема поражения венозной системы, согласно А.И. Кириенко [1], выделяют 5 типов варикотромбофлебита нижних конечностей (рис. 3).

Консервативная терапия у пациентов с тромбофлебитами поверхностных вен нижних конечностей направлена на препятствование распространению тромбофлебита в проксимальные отделы и поражению глубоких вен, на ослабление признаков воспаления и болевого синдрома. Основными компонентами терапии являются эластическая компрессия, антикоагулянты, обезболивающие и противовоспалительные препараты, ангиопротекторные и вено tonические средства.

Целью применения эластической компрессии является уменьшение объема венозного русла нижних конечностей, приводящее к снижению ее патологической венозной «емкости» и улучшению работы мышечно-венозной помпы голени. При этом уменьшение диаметра компрессированной вены восполняет недостаточность клапанного аппарата, ведет к увеличению скорости и уменьшению вязкости крови. Также следует отметить, что при повышении тканевого давления усиливается всасывание внеклеточной жидкости в сосудах микро-



Рис. 1. Гиперемия и инфильтрация по ходу большой подкожной вены (БПВ) у пациента с острым восходящим тромбофлебитом поверхностных вен правой голени и бедра



Рис. 2. Восходящий тромбофлебит большой подкожной вены слева до уровня остиального клапана (В-режим): 1 – общая бедренная вена; 2 – большая подкожная вена

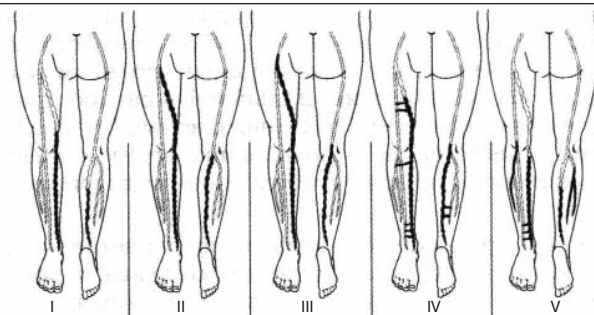


Рис. 3. Типы поражения венозной системы нижних конечностей при тромбофлебите:

тип I – тромбофлебит дистальных отделов большой подкожной вены (БПВ) или малой подкожной вены (МПВ); **тип II** – тромбофлебит до уровня проксимальных отделов БПВ и МПВ; **тип III** – переход тромботических масс из поверхностной системы в глубокую через остиальный клапан при поражении БПВ и сафено-поплитеальный клапан при поражении МПВ; **тип IV** – переход тромботического процесса из поверхностной системы в глубокую через несостоятельные перфоранты голени или бедра; **тип V** – сочетание любого поражения поверхностной системы с изолированным тромбозом глубоких вен

циркуляторного русла и спадает отек. Для проведения эластической компрессии желателен применение специального трикотажа II степени компрессии или эластических бинтов. В течение 7–10 сут от начала заболевания необходимо круглосуточное применение эластической компрессии, в дальнейшем – только в дневное время.

Назначать антикоагулянтные препараты пациентам с тромбозами поверхностных вен нижних конечностей нужно осторожно, т. к. данное лечение требует тщательного контроля для предотвращения развития кровотечений. Если по каким-либо причинам невозможно проведение экстренной операции, всегда необходимо использовать антикоагулянты в лечении пациентов: с варикотромбозом и сочетанным поражением глубоких вен нижних конечностей (тип III–V); тромбозом, развившимся на фоне посттромбозной болезни; восходящим тромбозом поверхностных вен (тип II) [1]. Также, согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО) 2016 г., антикоагулянтную терапию необходимо применять в лечении пациентов со спонтанным тромбозом поверхностных вен нижних конечностей [13]. Препаратами выбора лечения таких пациентов являются фондапаринукс или низкомолекулярные гепарины, применяемые в профилактических или промежуточных дозах (50–75% от лечебной). Длительность применения может составлять до 1,5 мес.

Не рекомендуется применение новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан) у пациентов с острыми тромбозами поверхностных вен нижних конечностей ввиду отсутствия доказательств эффективности и безопасности этих препаратов, подтвержденных клиническими испытаниями [13].

Для купирования болевого синдрома у пациентов с варикотромбозом необходима терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Их применение возможно как в виде инъекций, так и местно в виде различных мазей и гелей. При этом не рекомендуется применение мажевых компрессов, поскольку это затрудняет теплоотдачу, повышает местную температуру и приводит к прогрессированию воспалительной реакции. При парентеральном введении препаратов следует помнить об увеличении риска развития кровотечений при антикоагулянтной терапии. В этом случае предпочтение следует отдавать таблетированным формам НПВС. Средняя длительность проведения противовоспалительной терапии у пациентов составляет 7–10 сут.

В целях снижения проницаемости венозной стенки, увеличения ее эластичности и уменьшения отека у пациентов с острыми тромбозами поверхностных вен нижних конечностей широко применяются венозные препараты. Наиболее часто используются производные рутозида, троксерутина и микронизированный диосмин. Также эффективно у пациентов с острым варикотромбозом применение L-лизина эсцината, являющегося смесью тритерпеновых сапонинов конского каштана. Его основной эффект – снижение проницаемости, ломкости и воспаления сосудистой стенки за счет мембраностабилизирующей активности, снижающей высвобождение аутолитических ферментов мембраны клеток. Противоотечный эффект препарата связан с торможением активности серотонина и брадикинина и протективным влиянием на капилляры. Помимо местного, L-лизина эсцинат обладает общим противовоспалительным эффектом, стимулируя выброс глюкокортикоидов корой надпочечников. При этом противовоспалительная активность препарата не сочетается с гемолитическим эффектом. Рекомендуемая схема применения L-лизина эсцината: 5 мл 0,1% раствора разводят в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно в течение 5–7 дней. Доза препарата и длительность курса может быть увеличена в зависимости от тяжести заболевания, массы тела, возраста пациента и динамики терапевтического эффекта. В случае предшествующей назначению L-лизина эсцината длительной терапии антикоагулянтами или при одновременном назначении L-лизина эсцината и антикоагулянтов необходимо проводить коррекцию дозы последних под контролем протромбинового индекса.

Применение антибактериальных препаратов у пациентов с острым тромбозом поверхностных вен в настоящее время признано нецелесообразным, что связано с асептическим характером процесса.

Показанием к проведению оперативного лечения у пациентов с варикотромбозом вен нижних конечностей служит наличие признаков эмбоопасности, которая развивается при типах II и III заболевания.

При распространении тромботического процесса в БПВ на остиальный клапан стандартной операцией является кроссэктомия, включающая перевязку ствола и притоков пучка Дельбе, выполненная в срочном порядке. В случае длительности процесса менее 10–14 сут и отсутствия сопутствующей патологии возможно проведение радикальной операции в объеме комбинированной флебэктомии (рис. 4).

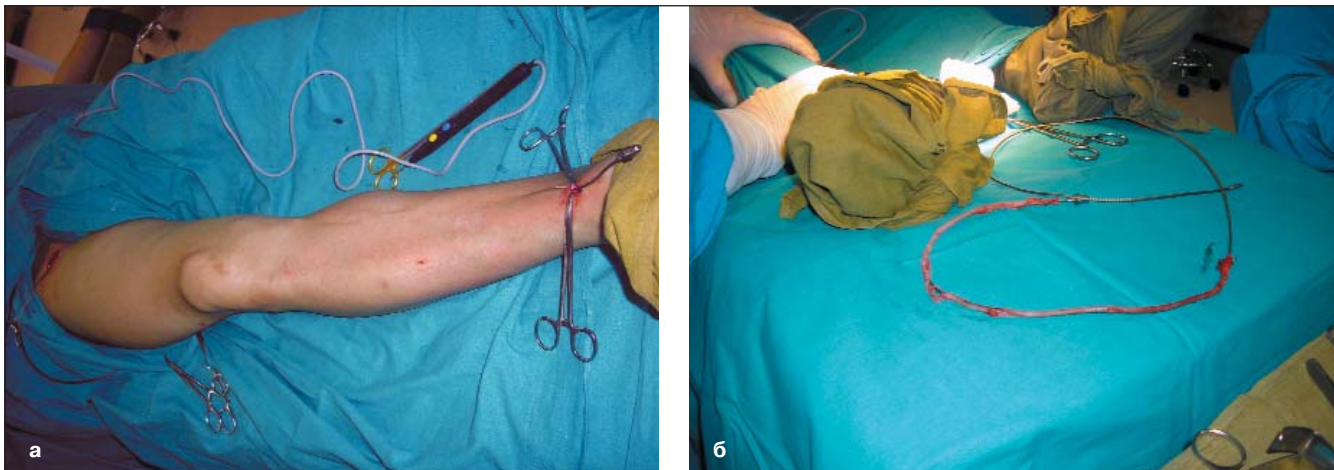


Рис. 4. Выполнение комбинированной флебэктомии:
а – зонд, проведенный по ходу ствола БПВ справа; б – удаленная БПВ на зонде

Если МПВ поражена до уровня сафено-поплитеального клапана, выполняется перевязка устья вены у места отхождения последней от подколенной вены. При проведении данной операции необходимо опасаться травмирования малоберцового нерва, располагающегося латеральнее и несколько выше сафено-поплитеального соустья.

При переходе тромботического процесса через остиальный клапан (тип III) и наличии признаков флотации в просвете общей бедренной вены пациенту необходима экстренная операция в объеме венотомии, тромбэкстракции из просвета глубокой вены и кроссэктомии.

Осложнения у пациентов с варикотромбофлебитами вен нижних конечностей

В 10% случаев у больных с острым тромбофлебитом поверхностных вен нижних конечностей возникают различные осложнения, которые можно разделить на 3 группы.

К 1-й группе относятся осложнения, связанные с распространением процесса в проксимальные отделы, переходом на глубокие вены конечности, развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Во 2-ю группу можно отнести осложнения, связанные с ошибками проводимой антикоагулянтной терапии и проявляющиеся в виде различных кровотечений (желудочно-кишечные, носовые, маточные и т. д.).

Осложнения, развивающиеся во время операции или послеоперационном периоде, составляют 3-ю группу. К ним относятся интраоперационные кровотечения при повреждении близлежащих артерий и вен, ранение проходящих рядом нервных стволов. В ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах возможно развитие гематом, сером или длительная лимфоррея при повреждении крупных лимфатических сосудов в паховых областях.

Таким образом, острый восходящий тромбофлебит является заболеванием с яркой клинической картиной и ши-

роким спектром возникающих осложнений, связанных как с самим процессом, так и с методами его лечения. Недооценка этих факторов при кажущейся простоте заболевания может привести к серьезным последствиям. ▲

Литература

1. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбофлебит. М.: Литерра, 2006. 108 с. (Серия «Опыт клинической практики»).
2. Manzoli L., De Vito C., Marzuillo C. et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism; a systematic review and meta-analysis // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35. P. 191–205.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris – London: NewSydenham Society. 1872. P. 281–295.
4. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* 2004. Vol. 126 (Suppl 3). 338S–400S.
5. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism // *Am J Med.* 2005. Vol. 118(9). P. 978–980.
6. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 512 с.: ил.
7. Griffin J.H., Gruder A., Fernandez J.A. Reevaluation of total, free and bound protein S and C and C4b-binding protein levels in plasma anticoagulated with citrate or hirudin // *Blood.* 1992. Vol. 79. P. 3203–3211.
8. Esmon C.T. Protein C. Progress in Hemostasis and thrombosis, Spaet T.S., ed., Grune Avnd stration. Orlando. 1984. Vol. 7. P. 25.
9. Dahlback B., Stenflo J. The – protein C anticoagulant system in stamatoyannopoulos // G.A.W. Nienhuis P.W. Majerus et al. (eds.): The molecular basis of blood diseases. Philadelphia, PA, Saunders. 1994. P. 599–628.
10. Whilatch N.L., Orfel T.L. Thrombophilias: When should we test and how does it help? // *Semin Respir Crit Care Med.* 2008. Vol. 29. P. 27–36.
11. Варданян А.В. Прогнозирование и профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2008. 42 с.
12. Основы клинической флебологии / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко, проф. Ю.М. Стойко. 2-е изд., испр. и доп. М.: Шико, 2013. 336 с.: ил.
13. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология.* 2015. № 2. Вып. 2.

Парадоксы современной диагностики: случай хирургического лечения гигантской непаразитарной кисты печени

К.м.н. А.В. Голиков¹, к.м.н. В.Ф. Зубарев¹, Т.В. Афанасьева², А.С. Климкин¹

¹ ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск

² ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Курск

Для цитирования. Голиков А.В., Зубарев В.Ф., Афанасьева Т.В., Климкин А.С. Парадоксы современной диагностики: случай хирургического лечения гигантской непаразитарной кисты печени // РМЖ. 2016. № 8. С. 522–524.

Фактическая распространенность непаразитарных кист печени (НКП) до настоящего времени остается в некотором роде статистическим ребусом. Из публикации в публикацию переходят сведения о том, что, по секционным данным, НКП обнаруживаются в 1,5–2,0% наблюдений [1, 2]. Каким образом в принципе достаточно низкая летальность при этой патологии может характеризовать ее фактическую распространенность, остается загадкой. Все касающиеся этой проблемы современные публикации оперируют сравнительно небольшими цифрами (от 30 до 200 слу-

чаев) за продолжительные (10–20 лет) сроки наблюдения [1–7].

В связи с чрезвычайным многообразием причин возникновения НКП предложено несколько их классификаций, сходных между собой по трем основным позициям:

1) по строению стенки кисты:

- истинные,
- ложные;

2) по количеству:

- одиночные,
- множественные;

3) по клиническому течению:

- неосложненные,
- осложненные.

Эти критерии в основном и определяют хирургическую тактику в отношении обсуждаемой категории больных.

Достоинства мини-инвазивных методов хирургического вмешательства в полной мере повлияли на приоритеты в выборе вида операций при НКП. В настоящее время большинство хирургов отдают предпочтение видеолапароскопической или мини-ассистированной фенестрации с дезэпителизацией или иссечением кист [2–4, 7]. Некоторые энтузиасты пропагандируют максимально щадящие методики, такие как пункционно-аспирационный метод [5, 6, 8]. В основном современные хирурги открытым оперативным вмешательствам отводят скромную роль конверсий или симультанных операций. Не претендуя на обобщения и практические рекоменда-



Рис. 1. Пациентка на операционном столе до проведения лапаротомии



Рис. 2. Отделение кисты от большого сальника

ции, мы хотели бы поделиться одним довольно любопытным клиническим наблюдением.

Клинический случай

Больная М., 45 лет, поступила на лечение 25.01.2016 с жалобами на опухолевидное образование больших размеров в области живота, причиняющее значительные бытовые и косметические неудобства. Считает себя больной около полутора лет, в течение которых стала замечать прогрессивное равномерное увеличение живота, причинного объяснения которому сама больная дать не может. Несмотря на решительное отрицание больной травмы в области печени в анамнезе, последнее обстоятельство нельзя было исключить, учитывая производимое пациенткой общее впечатление асоциальности (habitus, речь, манеры пьющего человека, позднее обращение за медицинской помощью, несмотря на явные и обременительные проявления заболевания). 18.09.2015 в районной поликлинике по месту жительства больной выполнена транспариетальная ультрасонография брюшной полости, после чего она была направлена в областной онкологический диспансер с диагнозом «опухоль печени».

В условиях онкостационара больной выполнен весь стандартный объем клинического обследования. Лабораторные данные, включая иммунологические и серологические тесты, каких-либо значимых отклонений от нормы не выявили. По данным мультиспиральной КТ органов брюшной полости от 28.09.2015: в левой доле печени определяется образование кистозной плотности, однородной структуры, размером 230×188×230 мм, занимающее практически всю брюшную полость с замещением паренхимы левой доли печени; прилежащие отделы правой доли печени сдавлены; образование деформирует переднюю брюшную стенку, сдавливая и оттесняя кзади желудок, двенадцатиперстную кишку и поджелудочную железу. По данным позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с КТ с фтордезоксиглюкозой (18F–ФДГ) от 09.10.2015: гигантская киста брюшной полости (мезентериальная? большого сальника?) без метаболической активности радиофармпрепарата.

Исключив злокачественную природу новообразования, онкологи направляют пациентку в хирургическое отделение Курской областной клинической больницы. Контрольная эхография от 21.12.2015: гигантское кистозное образование размером 21×22×20 см, занимающее преимущественно средний этаж брюшной полости, без четкой органной принадлежности; образование инкапсулировано, просвет неоднородный за счет множественных пристеночных эхопозитивных папиллярных структур. Образно говоря, по данным современной инструментальной диагностики, круг замкнулся и последнее слово в уточнении природы и локализации патологического процесса, как водится, осталось за оперативным вмешательством (рис. 1).

Больная оперирована 28.01.2016. При ревизии брюшной полости обнаружено гигантское кистозное образование диаметром до 25 см, на нижней поверхности которого распластана резко истонченная паренхима левой доли печени (рис. 2).

Кистозное образование окутано большим сальником, верхний его полюс сращен с левым куполом диафрагмы. Произведена мобилизация кисты. При вскрытии удалено более 6 л бурой жидкости с секвестрами, напоминающими детрит печеночной ткани или старых кровяных сгустков без признаков инфицирования (рис. 3).

Произведена уносящая кисту атипичная резекция левой доли печени с краевым гемостазом по Lagrot (рис. 4).

Выполнена диатермическая дезэпителизация остающейся площади печеночной ткани. Произведен контроль гемостаза. После дренирования подпеченочного пространства наложены послойные швы на рану (рис. 5). Послеоперационный диагноз: гигантская киста левой доли печени неясного генеза.

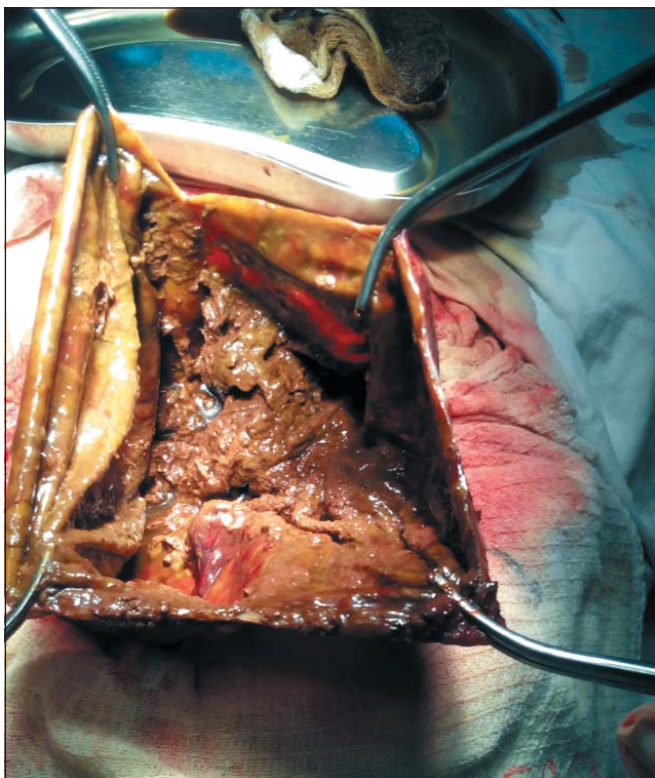


Рис. 3. Вскрытие кисты для ревизии ее полости



Рис. 4. Вид зоны резекции печени

Патологическое заключение отделения онкоморфологии: макроскопически материал представлен частично вскрытым толстостенным кистозным образованием диаметром 25 см; наружная его поверхность – серо-синюшная, с очаговыми кровоизлияниями; внутренняя – грязно-коричневая, бугристого вида; микроскопически – стенка кисты фиброзной структуры без эпителиальной выстилки; судить о гистогенезе не представляется возможным.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии со снятыми швами. На контрольный осмотр спустя месяц после выписки больная не явилась.

Топическая и структурная диагностика НКП на современном уровне развития лабораторных, гистоморфологических и аппаратных методов, казалось бы, не должна представлять каких-либо затруднений. Тем не менее описываемое нами клиническое наблюдение в какой-то мере опровергает кажущуюся беспорность этого мнения.

Литература

1. Заривчацкий М.Ф., Пиродников О.Ю., Мугатаров И.Н. Принципы лечения непаразитарных кист печени // Вестник хирургии им. И.М. Грекова. 2006. Т. 165. № 4. С. 31–33.
2. Филижанко В.Н., Лобаков А.И., Бирюшов В.И. и др. Метод лапароскопического лечения кист // Анналы хирургической гепатологии. 2001. Т. 5. № 2. С. 10–104.
3. Ахаладзе Г.Г., Нанеташвили М.Г., Чевокин А.Ю., Гальперин Э.И. Хирургическое лечение непаразитарных кист печени // Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т. 4. № 1. С. 29–33.
4. Котельникова Л.П., Бусырев Ю.Б., Белякова Я.В. Лечение непаразитарных кист печени // Анналы хирургической гепатологии. 2014. Т. 19. № 1. С. 60–68.

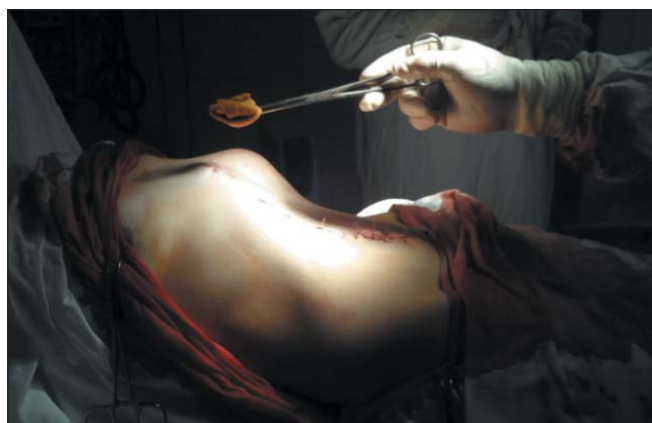


Рис. 5. Вид больной по окончании операции

5. Орлов О.Г. Хирургическое лечение простых кист печени с использованием мини-доступа // Хирургическая гепатология: матер. III Междунар. науч.-практ. конф. «Высокие технологии в медицине». М., 2010. С. 38–39.
6. Пышкин С.А., Борисов Д.П., Сапрыкин Е.В. и др. Лечение непаразитарных кист печени // Анналы хирургической гепатологии. 2003. Т. 8. № 1. С. 46–52.
7. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В. и др. Результаты лапароскопических и традиционных операций при непаразитарных кистах печени // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15. № 2. С. 46–52.
8. Шутов В.Ю., Подольский Е.Н., Кухта А.К. Малоинвазивное лечение непаразитарных кист печени пункционно-аспирационным методом под УЗ-контролем // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. 2011. Т. 6. № 2. С. 346.

Клинический случай диагностики рака поджелудочной железы

Профессор Ю.С. Винник¹, к.м.н. Е.В. Серова^{1,2}, А.В. Бобкова³,
к.м.н. Н.И. Цедрик¹, А.А. Цедрик¹, Е.В. Репина^{1,2}, О.А. Бабкина²

¹ГБОУ ВПО «КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск

³ООО «МРТ-Эксперт Красноярск», Красноярск

Для цитирования. Винник Ю.С., Серова Е.В., Бобкова А.В. и др. Клинический случай диагностики рака поджелудочной железы // РМЖ. 2016. № 8. С. 525–527

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия протоков – дуктальная (81% случаев) или из паренхиматозных клеток поджелудочной железы – ацинарная (14% случаев). Также бывает неклассифицируемый РПЖ.

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний. Данный вид заболевания в развитых странах находится на 5-м месте среди причин смерти в общей структуре онкологических заболеваний. На РПЖ приходится около 10% всех опухолей желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Встречаемость в США составляет 11 случаев на 100 тыс. населения ежегодно, в Японии и Англии – 16, в Италии и Швеции – 18. В России заболеваемость РПЖ составляет 8,6 человека, а в Москве – 11,4 на 100 тыс. жителей. За последние 50 лет заболеваемость возросла в 4 раза.

Мужчины заболевают в 1,5 раза чаще, чем женщины, наибольшая заболеваемость приходится на возраст 60–70 лет.

При этом хронический панкреатит любой этиологии увеличивает риск развития РПЖ [2].

Так же как и для опухолей других локализаций, для РПЖ очень важна ранняя диагностика, позволяющая выбрать необходимую тактику ведения пациента и увеличить продолжительность его жизни. Поскольку длительное время течение этого заболевания остается бессимптомным, до 80% больных умирают в течение года после установления диагноза.

Главенствующая роль в диагностике РПЖ принадлежит УЗИ, КТ и МРТ [1].

Злокачественные опухоли могут образовываться в разных отделах поджелудочной железы: в 56–74% случаев – в головке, в 10–18% – в теле, в 6–8% – в хвосте, у 6–28% больных наблюдается тотальное поражение поджелудочной железы.

Более благоприятной является локализация рака небольших размеров в области хвоста, что связано с возможностью выполнения дистальной резекции поджелудочной железы с более оптимистичным исходом [3].

Клинический случай

Под нашим наблюдением находился больной Р., 73 лет, который был направлен в гастроэнтерологическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» с диагнозом: обострение

хронического рецидивирующего панкреатита средней степени тяжести. Из анамнеза: в сентябре 2013 г. стали беспокоить боли в эпигастриальной области и левом подреберье. Больной обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Был обследован амбулаторно: фиброэзофагогастродуоденоскопия показала недостаточность кардии, диффузный атрофический гастрит, ксантомы желудка. При ультразвукографии брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, протоковые изменения печени, эхо-взвесь в желчном пузыре. На амбулаторном этапе получал гиосцина бутилбромид, омепразол, алгелдрат + магнезия гидроксид, панкреатин – без положительного эффекта.

При поступлении больной предъявлял жалобы на ноющие боли в эпигастриальной области и левом подреберье, усиливающиеся в ночное время, периодическое вздутие живота.

При обследовании на ультразвукографии (аппарат «SonoScapeSSI-8000») брюшной полости и почек выявлено: размеры печени 147×67×91 мм, контур ровный, четкий, структура однородная, нормоэхогенная, желчные протоки не расширены. Холедох – 4 мм. Диаметр воротной вены – 11 мм. Диаметр аорты – 22 мм, с множественными кальцинированными атеросклеротическими бляшками. Желчный пузырь размером 61×18 мм, грушевидной формы, стенка не утолщена, в просвете дополнительных образований, эхо-взвеси не визуализируется. Поджелудочная железа: головка – 22 мм, тело – 12 мм, хвост – 24 мм, неоднородная, диффузно повышенной эхогенности, контур неровный, четкий, вирсунгов проток не визуализируется. Малый сальник не изменен. Свободная жидкость в брюшной полости не лоцируется. Петли кишечника не расширены. Лимфоузлы не визуализируются. Селезенка 109×39 мм, однородная, нормоэхогенная, с ровным контуром, в воротах овоидный, изоэхогенный (тканевой) участок 49×47 мм, с волнистым контуром, без связи с левой почкой (рис. 1). При цветном доплеровском картировании определяется кровоток в области контура. Диаметр селезеночной вены – 6 мм. Плевральные синусы – без патологии. В почках дополнительных образований, расширения чашечно-лоханочной системы нет.

Заключение: диффузные изменения поджелудочной железы. Атеросклероз брюшного отдела аорты. Объемное образование в воротах селезенки (трудно верифицировать органопринадлежность – надпочечник?)

селезенка? дифференцировать первичный, вторичный характер поражения).

Данные инструментального обследования: фиброэзофагогастродуоденоскопия: диффузный поверхностный гастрит. Рентгеноскопия желудка: органических изменений не выявлено. ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка.

Лабораторные исследования: анемия (гемоглобин – 75 г/л, эритроциты – $2,73 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($113 \times 10^9/л$), лейкоциты – $4,5 \times 10^9/л$, эозинофилы – 0,7, базофилы – 1,3, сегментоядерные – 19,8, лимфоциты – 71,3, моноциты – 6,9, СОЭ – 31 мм/час, амилаза – 116 ЕД/л; билирубин, аминотрансферазы, глюкоза крови, мочевины, креатинин, тимоловая проба – в норме. Холестерин – 6,3 ммоль/л. Гамма-глутаминтранспептидаза – 56,8 ЕД/л. В общем анализе мочи – норма. Кал на скрытую кровь – слабо положительный.



Рис. 1. Ультрасонограмма.
Объемное образование в воротах селезенки

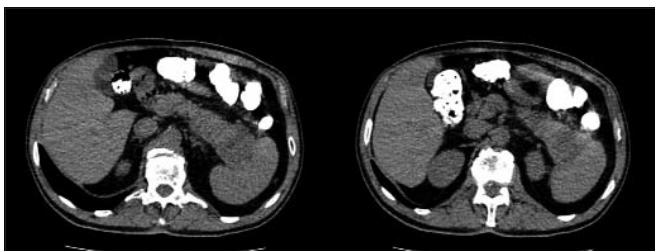


Рис. 2. КТ. Аксиальная проекция

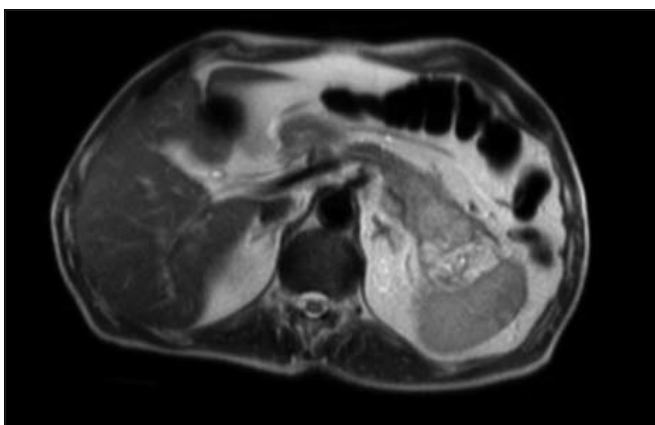


Рис. 3. МРТ, T2-взвешенные изображения.
Аксиальная проекция

На КТ (рис. 2) визуализируется значительное увеличение размеров хвоста поджелудочной железы с неоднородной структурой. Заключение КТ: рак поджелудочной железы; атеросклероз аорты.

Данные, выявленные при МРТ (PhilipsIntera, 1,5 Тесла), представлены на рисунках 3–6.

Поджелудочная железа значительно увеличена в размерах на уровне хвоста и частично тела, контуры ее недостаточно четкие, структура неоднородная на уровне указанных отделов за счет наличия кистозно-солидного образования неоднородной структуры (изо- и преимущественно гиперинтенсивного сигнала по T2 и в режиме жироподавления, изо- и гипоинтенсивного сигнала по T1), с преобладанием кистозного компонента, с наличием множественных перегородок, размерами 8,7×4,6×4,4 см.

При внутривенном динамическом контрастировании отмечается диффузно-неоднородное накопление контрастного препарата на уровне солидного компонента (аналогично неизменной ткани железы) с отсутствием контрастирования на уровне кистозного компонента.

Размеры поджелудочной железы на уровне головки 1,8 см, на уровне неизменных отделов тела 1,3 см, с признаками жировой дистрофии на этих уровнях. Панкреатический проток на уровне объемного образования не прослеживается, на остальных уровнях – не изменен. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована на уровне объемного образования.

Отмечаются признаки распространения данного патологического процесса на передние отделы селезенки.

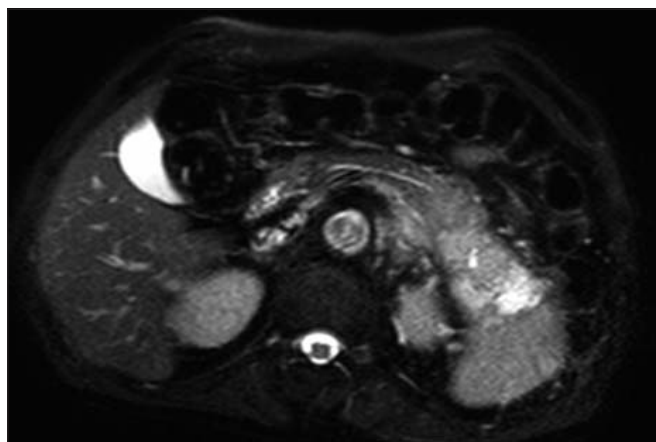


Рис. 4. МРТ, FS. Аксиальная проекция

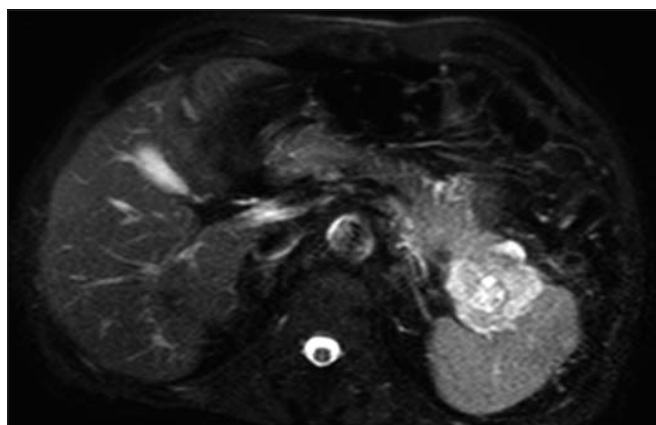


Рис. 5. МРТ, FS. Аксиальная проекция (продолжение)

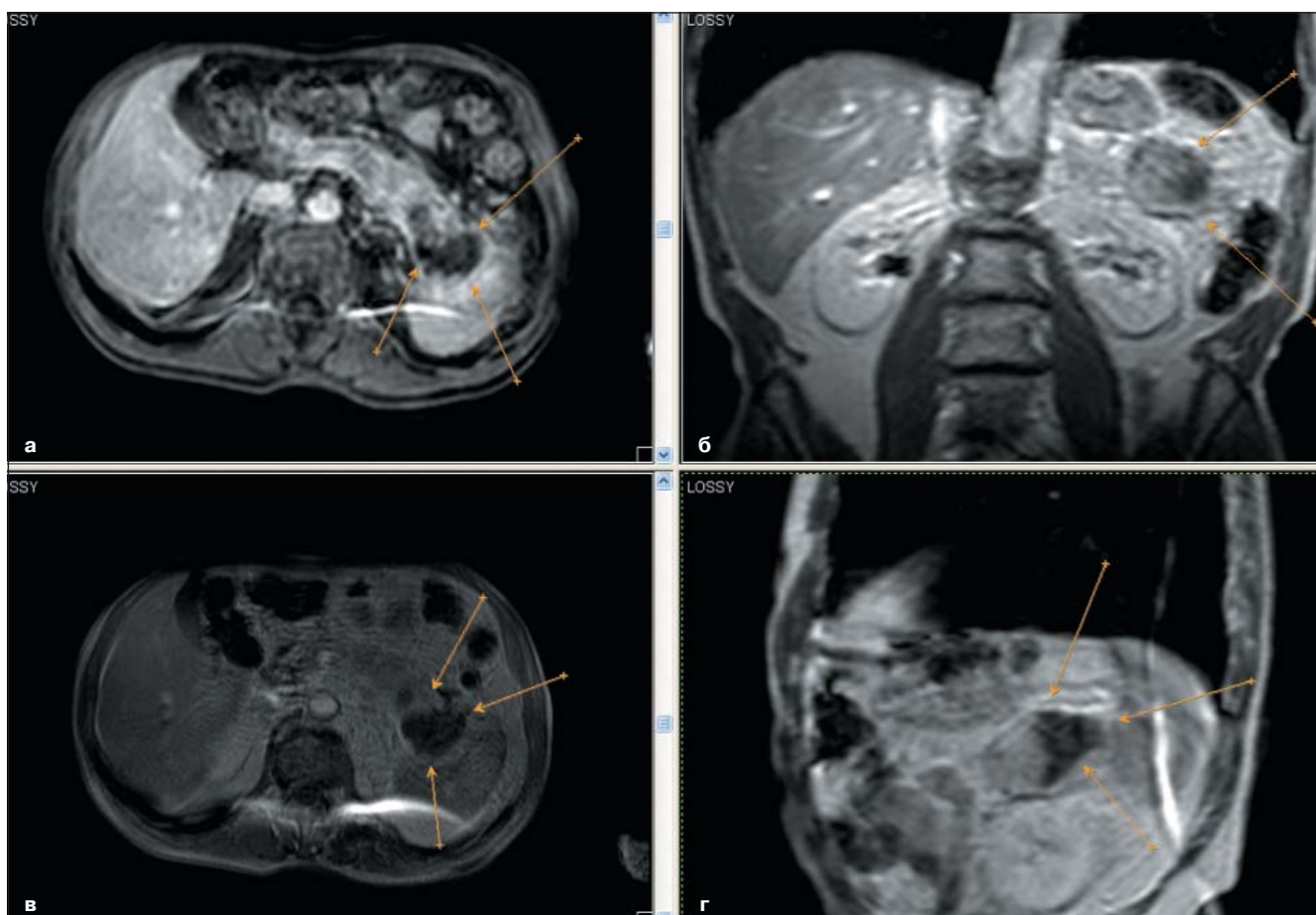


Рис. 6. МРТ, T1-взвешенные изображения с динамическим внутривенным контрастированием (а); постконтрастные томограммы в корональной (б), аксиальной (в) и сагиттальной (г) проекциях. Стрелками указано бъемное образование неоднородной структуры с наличием множественных перегородок, размерами 8,7×4,6×4,4 см.

Кроме того, в проекциях S4, S7 печени отмечаются единичные очаги измененного МР-сигнала (гиперинтенсивного по T2 и в режиме жироподавления, гипоинтенсивного по T1), без четких контуров, размером от 0,3×0,3 см до 1,0×1,0 см, при внутривенном динамическом контрастировании не исключается вторичный генез патологических очагов.

Больной получал симптоматическое лечение, на фоне которого отмечено некоторое улучшение – уменьшение болевого синдрома. Выписан на 12-й день с рекомендациями лечения в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского.

Больной не был оперирован – из-за возраста, сопутствующей сердечной патологии и распространенности

онкологического процесса (опухолевая инфильтрация парапанкреатической клетчатки, метастатическое поражение печени). Продолжено симптоматическое лечение.

Литература

1. Захарова О.П., Кармазановский Г.Г., Егоров В.И. Рак поджелудочной железы: современная КТ-диагностика и оценка резектабельности (обзор литературы) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2011. Т. 5. № 2. С. 85–90.
2. Кек Т. Рак поджелудочной железы: показания к операции // Медицинский совет. 2010. № 3–4. С. 65–68.
3. Файнштейн, И.А., Валиев Р.К. Лечение местнораспространенного рака тела и хвоста поджелудочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 3. С. 14–19.

Синвиск™
ГИЛАН G-F 20

Синвиск™
ГИЛАН G-F 20



ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ



Движение
без боли

Синвиск™ | **Синвиск™**
ГИЛАН G-F 20 | ГИЛАН G-F 20
ПРОТЕЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

- ✓ Один курс Синвиск™ достоверно уменьшает боль и улучшает функцию сустава на срок до 12 месяцев¹⁻³
- ✓ Синвиск™ замедляет разрушение хряща, отодвигая сроки протезирования до 7 лет^{** 4-5}
- ✓ Особая форма шприца делает введение Синвиск™ комфортным и безопасным⁶



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

1. Raynaud J. P., Torrance G. W., Band P. A. et al.; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hyaluron G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (7): 506–517. 2. Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H. K., Shaw C. J., Johnson G. V. Efficacy of hyaluron G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008; 15 (4): 318–324. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012. 3. Waddell D. D., Bricker D. C. Total knee replacement delayed with hyaluron G-F 20 in patients with grade IV osteoarthritis. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13 (2): 113–121. 4. Brander V. A., Stadler T. S. Functional improvement with hyaluron G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys. Sportsmed.* 2009; 37 (3): 38–48. 5. Waddell D. D., Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hyaluron G-F 20. *J. Knee Surg.* 2014 Oct.; 28. 6. SYNVISCO/Synvisc-One European Prescribing Information. Naarden, The Netherlands; Genzyme Europe B. V.; 2010.

* Три инъекции по 2 мл или 1 инъекция 6 мл. ** 75% пациентов.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск™/Synvisc® (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. ОПИСАНИЕ: стерильная, асептическая, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиаланы. Средний молекулярный вес гиалана А около 6 млн дальтон, гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™/Synvisc® содержит гиалан А и гиалан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2 ± 0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Цп в 111 ± 13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25 ± 2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного, тазобедренного, плечевого или локтевого суставов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: не использовать для внутрисуставного введения, нельзя вводить экстраартикулярно. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для подготовки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучалось влияние препарата на беременных женщин, а также детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (см. полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Не подвергать повторной стерилизации. Вводить строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Остеоартроз коленного сустава: 3 инъекции с интервалом в 1 неделю между инъекциями. Остеоартроз тазобедренного, плечевого сустава: 1 инъекция. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. ФОРМА ВЫПУСКА: по 2 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 2,25 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 °C до +30 °C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск-1™/Synvisc-One® (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК-1™. ОПИСАНИЕ: стерильная, асептическая, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиаланы. Средний молекулярный вес гиалана А около 6 млн дальтон, гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск-1™/Synvisc-One® содержит гиалан А и гиалан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2 ± 0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Цп в 111 ± 13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25 ± 2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного сустава. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучалось влияние препарата на беременных женщин, а также детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (см. полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Вводить строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. Повторная стерилизация не допускается. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. ФОРМА ВЫПУСКА: по 6 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 10 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 °C до +30 °C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

RU.HYL.15.10.04

20-22 октября 2016, Уфа



XVI КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

ТЕМЫ

- Заболевание почек, мочевого пузыря, простаты и органов мошонки
- Достижения Российской урологии
- Профилактика урологических заболеваний
- Современные возможности визуализации в урологии
- Диагностика и лечение мочекаменной болезни и пиелонефрита
- Актуальные проблемы уроонкологии
- Современные тенденции химио и лучевой терапии в уроонкологии
- Диагностика и лечение заболеваний нижних мочевых путей, простаты и уретры
- Современные возможности лекарственной терапии в урологии

Организаторы



WWW.CONGRESS-ROU.RU

[illegible]

Силденафил
ДИНАМИКО
ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ

ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» — ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!*

Таблетка силденафила с модифицированным составом¹:

- дает качественную эрекцию²;
- обеспечивает минимум побочных эффектов³;
- * не вызывает привыкания⁴.



www.happyend.ru

1. Более подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Динамико. 2. Под качественной понимается эрекция, достаточная для удовлетворительного полового акта. 3. Камалов А.А. и соавт. Естественные и технические науки. 2013, 1, 105-113. 4. Giuliano F. et al. *Int J Clin Pract.* 2010. Vol. 64, № 2. P. 240-255. ООО «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34. факс: +7 (495) 644-22-35/36. DMC0-RU-00107-Dok-Pharm-03102018

DNCO-RU-00107-Dok-Pharm-03102018

Реклама