

УРОЛОГИЯ. ХИРУРГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ

Профилактика рецидивов острого цистита; коррекция нарушений фертильности при варикоцеле; хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей и первичных стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОУРОЛОГИИ

Возможности высокоэнергетической брахитерапии Ir-192 в лечении рака простаты; особенности ведения пожилых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ

Лечение скелетных повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме, остеосинтез головки мыщелкового отростка нижней челюсти; хирургия перфоративных гигантских пенетрирующих язв луковицы двенадцатиперстной кишки; ведение пациентов с патологией вен нижних конечностей и аноректальными заболеваниями



СЕКС БЕЗ ВОДЫ

ПЛЁНКА

для лечения эректильной дисфункции.
Быстро растворяется
на языке¹ и не требует
запивания.²
Подробности на
HAPPYEND.RU



ДИНАМИКО ФОРВАРД, краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: ДИНАМИКО ФОРВАРД. МНН: силденафил. Лекарственная форма: пленки, диспергируемые в полости рта. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФД35-ингибитор. Показания к применению: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; при постоянном или с перерывами применении донаторов оксида азота, органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность); перенесенные в течение последних шести месяцев нарушения мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; одновременный прием ритонавира; крайняя почечная недостаточность; тяжелая стенозия; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки; артериальная гипотензия; не рекомендуется применять одновременно с другими средствами для лечения нарушения эрекции; не предназначен для применения у женщин и детей до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, головокружение, «приливы», затуманивание зрения, нарушение зрения, цианопсия, заложенность носа, тошнота, диспепсия, боль в спине. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска: По рецепту. Регистрационный номер: ЛП-003518. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. 1. Пленка растворяется на языке приблизительно в течение 60 секунд. Data on file (vA Clinical study in healthy male volunteers to evaluate buccal absorption of Please Orally Soluble Film 50 mg (Sildenafil)). Protocol Number: CTC-LDF-003 Ver. 1.5). Имеется в виду исключительно процесс растворения пленки, помещенной на язык. 2. Инструкция по медицинскому применению ДИНАМИКО ФОРВАРД.

Главный редактор
Каприн А.Д., академик РАН
Редакционная коллегия

Бабанов С.А., профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Бельская Г.Н., профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск
Древалъ А.В., профессор, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва
Дутов В.В., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва
Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Москва
Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва
Кириенко А.И., академик РАН, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург
Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва
Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва
Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва
Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Редакционный совет

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва
Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва
Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово
Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Игнатова Г.Л., профессор, ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск
Козлов Р.С., профессор, ФГАОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва
Кривобородов Г.Г., профессор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ
Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»
Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва
Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва
Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
Шостак Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилия и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

ХІІІ СЪЕЗДЪ, ХVІІ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

«110 лет достижений:
из прошлого, через настоящее,
в будущее»



8-10 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- **ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ
И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ
- ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
В УРОЛОГИИ
- РОБОТАССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ
- ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ
- КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ
- НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА
ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
- 3D ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ



Организаторы



При поддержке



www.congress-rou.ru

Юлия Пешкова

+7 (495) 646-01-55 доб. 146
congress_rou@ctogroup.ru

РМЖ

№ 8, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 30000 экз. Заказ № 214386

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ № ФС77-41718

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

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

11.05.2017

Содержание:

УРОЛОГИЯ

*Применение высокоэнергетической брахитерапии Ir-192
в лечении рака предстательной железы*
А.Д. Каприн, В.А. Бирюков, О.Б. Карякин,
В.Н. Галкин, С.А. Иванов, А.А. Обухов,
Н.Б. Борышева, О.Г. Лепилина, Ю.В. Гуменецкая,
И.А. Гулидов

492

*Метастатический кастрационно-резистентный
рак предстательной железы: особенности тактики
ведения пожилых пациентов*
В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов,
С.В. Гармаш, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец

495

Профилактика рецидивов острого цистита
Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин

503

*Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в
сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке*
А.И. Неймарк, Б. А. Неймарк, А.В. Давыдов,
Н.А. Ноздрачев, Д.В. Борисенко, Д.О. Архипов,
О.Г. Борисова, Н.А. Семенова

506

*Хирургическое лечение пузырно-влагалищных
свищей: эволюция концепции*
Д.Э. Елисеев, Б.Я. Алексеев, А.А. Качмазов

510

*Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах
лоханочно-мочеточникового сегмента*
Н.В. Поляков, Н.Г. Кешишев, Ш.Ш. Гурбанов,
М.В. Григорьева, Л.Д. Арустамов, А.В. Казаченко,
Б.Я. Алексеев

515

ХИРУРГИЯ

*Перспективные технологии остеосинтеза головки
мышечного отростка нижней челюсти*
Д.В. Ахтямов, Н.Е. Ахтямова, А.М. Сипкин

519

*Патофизиологическая роль и тактика хирургического
лечения скелетных повреждений при сочетанной
черепно-мозговой травме*
Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов

523

*Возможности применения сульфата серебра
в хирургии*
Ю.С. Винник, Е.В. Серова, В.А. Куконков,
М.Л. Максимов

529

*Перспективы использования полифиламентного
титанового шовного материала
в травматологии*

533

А.А. Казанцев, С.С. Туляков, А.И. Алехин,
Б.В. Хонинов, А.В. Казакова, Н.А. Козлов,
Б. Баттарай, И.И. Бабиченко

*Лечение перфоративных гигантских пенетрирующих
язв луковицы двенадцатиперстной кишки*
В.Н. Никитин, С.Г. Клипач

539

*Современные принципы лечения пациентов с хроническими
заболеваниями вен нижних конечностей*
А.В. Черняков

543

Топические кортикостероиды в проктологической практике
Бланка Гавликова

548

Применение высокоомощностной брахитерапии Ir-192 в лечении рака предстательной железы

Академик РАН А.Д. Каприн¹, к.м.н. В.А. Бирюков²,
профессор О.Б. Карякин², профессор В.Н. Галкин², д.м.н С.А. Иванов²,
к.м.н. А.А. Обухов², к.ф.н. Н.Б. Борышева², О.Г. Лепилина²,
д.м.н. Ю.В. Гуменецкая², профессор И.А. Гулидов²

¹ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва

²ФГБУ «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Обнинск

РЕЗЮМЕ

Благодаря развитию современных технологий и программного обеспечения перед радиотерапевтами и онкологами открываются новые возможности по использованию интерстициальной лучевой терапии, а именно – брахитерапии источниками высокой мощности. Данная методика позволяет с большей эффективностью и меньшими экономическими затратами проводить лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) как с локализованным, так и с местнораспространенным течением заболевания. В статье кратко представлены этапы развития высокоомощностной брахитерапии РПЖ. Отражены преимущества и недостатки метода в сравнении с низкоомощностной брахитерапией согласно данным Международного агентства по атомной энергии. Приводятся методические рекомендации по применению методики, сводные данные по ее эффективности как в комбинации с дистанционной лучевой терапией, так и в монорежиме. Публикуются результаты применения высокоомощностной брахитерапии в ФГБУ «МРНЦ им. А.Ф. Цыба». Приводится клинический пример использования данной методики при лечении рецидива РПЖ после ранее выполненной низкоомощностной брахитерапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, внутритканевая лучевая терапия, высокоомощностная брахитерапия, Ir-192, показания, противопоказания.

Для цитирования: Каприн А.Д., Бирюков В.А., Карякин О.Б. и др. Применение высокоомощностной брахитерапии Ir-192 в лечении рака предстательной железы // РМЖ. 2017. № 8. С. 492–495.

ABSTRACT

The use of high-dose rate brachytherapy Ir-192 in the treatment of prostate cancer

Kaprin A.D.¹, Biryukov V.A.², Karyakin O.B.², Galkin V.N.², Ivanov S.A.², Obukhov A.A.², Borysheva N.B.², Lepilina O.G.², Gumenetskaya Yu.V.², Gulidov I.A.²

¹National medical research radiological center, Moscow

²Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba - Branch of the National medical research radiological center, Obninsk

The development of modern technologies and software has opened before radiotherapists and oncologists the new opportunities for the use of interstitial radiation therapy, namely a high-dose rate (HDR) brachytherapy. This method provides more effective and economically efficient treatment of the patients with prostate cancer with both a localized and regional variant of the disease. The article briefly describes the stages of development of HDR brachytherapy of prostate cancer. The main advantages and disadvantages of the method are reflected in accordance with the data of the International Atomic Energy Agency (IAEA) as compared to the low-dose rate brachytherapy. Methodical recommendations on the application of the method are given, as well as summary data on the effectiveness of HDR brachytherapy both in combination with remote radiation therapy and alone. The article shows the results of HDR brachytherapy application in the Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba. A clinical example is given to demonstrate the possibility of using this technique in the treatment of recurrent prostate cancer after previously performed low-dose rate brachytherapy.

Key words: prostate cancer, interstitial radiation therapy, high-dose rate (HDR) brachytherapy, Ir-192, indications, contraindications.

For citation: Kaprin A.D., Biryukov V.A., Karyakin O.B. et al. The use of high-dose rate brachytherapy Ir-192 in the treatment of prostate cancer // RMJ. 2017. № 8. P. 492–495.

Введение

Высокомощностная брахитерапия рака предстательной железы (РПЖ) представляет собой закономерное развитие техники внутритканевой лучевой терапии с использованием временных источников излучения с активностью от 12 Гр/ч и выше. Данная методика была впервые предложена в 1955 г. в New York Memorial Hospital (США) немецким врачом Ulrich Henschke, разработавшим новый принцип внутритканевой терапии (afterloading), предусматривающий последовательное введение интрастатов и радио-препаратов [1]. Современный этап развития высокоомощностной брахитерапии РПЖ начался в 1986 г. в Киле (Германия), а в 1989 и 1991 гг. собственные разработки появи-

лись в университетских клиниках Сиэтла, Калифорнии и Мичигана [2].

Наиболее часто в современных клиниках, применяющих высокоомощностную брахитерапию, используется короткоживущий гамма-препарат иридий-192 (Ir-192), представляющий собой микроисточник длиной около 3,5 мм и диаметром не более 0,5 мм.

Преимущества и недостатки брахитерапии в лечении РПЖ

В лечении РПЖ высокоомощностная внутритканевая лучевая терапия в сравнении с низкоомощностной брахитерапией, согласно рекомендациям Международного

агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [3], имеет ряд преимуществ:

- нераспространение радиационных доз на персонал и посетителей;
- исключение подготовки и транспортировки источников для каждого пациента;
- меньший дискомфорт и более низкие риски тромбозов в связи с коротким временем пребывания пациента в литотомическом положении;
- оптимальное распределение дозы;
- возможность интеграции дистанционной лучевой терапии и высокомогностной брахитерапии, что приводит к сокращению общей продолжительности лечения и потенциально лучшему контролю за опухолью;
- более высокая пропускная способность крупных специализированных центров;
- сокращенный период обучения персонала;
- отсутствие миграции источника относительно целевого объема в течение всего сеанса лучевого лечения;
- эффективный потенциал оптимизации дозы-объема, связанный с технологией движения источника;
- меньшая токсичность благодаря улучшенной защите зон риска: уретры, прямой кишки, мочевого пузыря, луковицы полового члена.

Те же рекомендации МАГАТЭ [3] указывают на недостатки высокомогностной брахитерапии:

- необходимость обеспечения высокого уровня гарантии качества перед каждым применением высокомогностной брахитерапии, связанная с использованием в схеме лечения нескольких фракций, требующих повторного введения интрататов;
- отсутствие сравнительных и проспективных рандомизированных исследований качества жизни;
- неясная экономическая выгода по сравнению с низкомогностной брахитерапией. (Однако при высокой пропускной способности медицинского центра монотерапия Ir-192 имеет экономическое преимущество.)

С точки зрения современной радиобиологии при лучевой терапии РПЖ предпочтительно применение режимов гипофракционирования и, следовательно, высокомогностной брахитерапии. Так, соотношение α/β для аденокарциномы простаты принято считать равным 1,5 Гр (1,2–3 Гр). Для большинства опухолей и тканей, остро реагирующих на лучевую терапию, это соотношение приближается к 10 Гр. При этом для тканей, окружающих предстательную железу, соотношение α/β для поздних лучевых реакций равно 3 Гр. Опухоли с низким соотношением α/β являются более чувствительными при гипофракционировании, что позволяет считать применение высокомогностной брахитерапии при РПЖ более эффективной методикой по сравнению с традиционными технологиями луче-

вого лечения даже с эскалацией дозы, а также с низкомогностной брахитерапией.

Показания к высокомогностной брахитерапии

При отборе пациентов для высокомогностной брахитерапии необходимо учитывать критерии, включающие начальный уровень простатспецифического антигена (ПСА), стадию заболевания, уродинамические показатели, а также наличие предшествующих вмешательств на предстательной железе. В отличие от низкомогностной брахитерапии данный метод лечения ввиду своих особенностей и преимуществ позволяет проводить лечение практически у всех пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ. Основные показания и противопоказания в соответствии с руководством Американского общества брахитерапевтов (ABS) [4] приведены в таблице 1.

Методика высокомогностной брахитерапии при РПЖ

Методика проведения высокомогностной брахитерапии сходна по своему исполнению с процедурой низкомогностной контактной лучевой терапии и описана ранее [5]. Изначально брахитерапия высокой мощностью дозы выполнялась только как буст (boost) – дополнение к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). В последующем, с развитием технологии, выполнением радиобиологических и клинических исследований появилась возможность использования высокомогностной брахитерапии в режиме монотерапии [6–8]. Возможно также применение высокомогностной брахитерапии в качестве спасительной (сальважной) при локальных рецидивах после предшествующей ДЛТ либо низкомогностной брахитерапии [9].

На сегодняшний день наиболее широкое применение получил режим с одной фракцией брахитерапии в сочетании с ДЛТ, демонстрирующий преимущество в снижении токсичности лечения, с не менее эффективным ответом по безрецидивной выживаемости (табл. 2) [10].

Использование высокомогностной брахитерапии в монорежиме в последние годы становится все более популярным. Некоторые исследователи демонстрируют хороший эффект и незначительные побочные реакции лечения, проводимого в монорежиме. Следует также отметить наметившуюся тенденцию к уменьшению количества проводимых фракций брахитерапии вплоть до выполнения лечения за один сеанс, что увеличивает преимущества данного метода лечения и делает его более востребованным [11, 12] (табл. 3 и 4).

Собственный опыт

В марте 2016 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ начато лечение больных локализованным и местнораспространенным РПЖ с использованием высоко-

Таблица 1. Показания и противопоказания к проведению высокомогностной брахитерапии (4)

Рекомендовано	ПСА	Без верхней границы, но без наличия метастазов
	Сумма баллов по Глиссону	До 10
	Стадия	T1–T3
	Объем предстательной железы, г	Менее 50 (большой объем не является противопоказанием)
Относительные противопоказания	Трансуретральная резекция (ТУР) в анамнезе	Не ранее 3–6 мес. после ТУР
	Уродинамические показания	Кроме выраженных симптомов обструкции. IPSS > 20, Q _{max} < 10 мл/с
Абсолютные противопоказания	Невозможность применения анестезии, положения лежа, наличие пряжкишной фистулы	

мощностной брахитерапии (Ir-192) в моно- и сочетанном режиме. Пациентам с благоприятным прогнозом (n=42) проводилась высокомогущностная брахитерапия в монорежимо. Выполняли 2 фракции по 15 Гр каждая, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме обычного фракционирования (EQD), рассчитанную согласно линейно-кватратической модели (при соотношении α/β для РПЖ, равном 1,5), составляет около 140 Гр. Интервал между фракциями составлял 2–3 нед. Пациентам с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (n=46) проводили сочетанную луче-

вую терапию: сеанс высокомогущностной брахитерапии 15 Гр за одну фракцию и курс 3-D конформной дистанционной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 40–46 Гр с включением в объем облучения предстательной железы и семенных пузырьков. Кроме того, трем пациентам выполнена спасительная высокомогущностная брахитерапия при рецидиве после предшествующего лечения методом брахитерапии I-125 и дистанционного облучения.

На данный момент максимальный срок наблюдения за больными составляет 11 мес. У всех пациентов с низким уровнем онкологического риска, которым мы выполняли высокомогущностную брахитерапию в монорежимо, отмечено снижение уровня ПСА, в среднем ниже 1,5 нг/мл. Пациенты с умеренным и высоким уровнем онкологического риска в настоящее время завершили или находятся в процессе реализации курса 3-D конформной ДЛТ в комбинации с гормональной терапией. Уровень ПСА в данной группе наблюдения составляет в среднем ниже 1,0 нг/мл.

Из клинически значимых осложнений, отмеченных нами при проведении лечения 91 больного РПЖ, следует отметить макрогематурию, наблюдавшуюся лишь в 1,0% случаев. Дизурические явления выше II степени тяжести (RTOG) не зарегистрированы. Реакции со стороны прямой кишки отмечены у пациентов, получающих сочетанное лучевое лечение, и не превысили токсичности I степени тяжести (RTOG).

Клинический пример

Пациент Б.В.К. 1939 года рождения. В 2008 г. установлен диагноз «рак предстательной железы» T2NoMo, ПСА-45 нг/мл, Глисон 6(3+3). С 2008 г. начата гормонотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). В 2009 г. проведен курс сочетанной лучевой терапии: низкомогущностная брахитерапия I-125 (СОД=140 Гр) и ДЛТ на область малого таза (СОД=40 Гр, РОД=2 Гр). В последующем получал адъювантную гормонотерапию аналогами ЛГРГ в течение 24 мес. С 2014 г. отмечен рост ПСА, в июле 2016 г. – до 9,13 нг/мл. Проведена позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография с холином, получены данные о наличии активной опухоли в основании предстательной железы с распространением на правый семенной пузырь. Данных за метастатическое поражение лимфоузлов и костей нет. Получено гистологическое подтверждение (биопсия) местного рецидива – ацинарная аденокарцинома Глисон 7(3+4). Урофлоуметрия (03.10.16): Qmax – 19 мл/с. Оценка баллов по шкале IPSS – 13. Объем предстательной железы, по данным МРТ, составил 25 см³. 25.10.2016 пациенту проведена спасительная (сальважная) высокомогущностная внутритканевая лучевая терапия Ir-192, РОД=15 Гр (эквивалентно 71 Гр, при от-

Таблица 2. Одна фракция высокомогущностной брахитерапии в сочетании с ДЛТ: побочные реакции и безрецидивная выживаемость

Режим ДЛТ+буст	Кол-во пациентов	Острая GU-токсичность II степени. Поздняя GU-токсичность II степени. Поздняя GI-токсичность II степени	ПСА-безрецидивная выживаемость 5 лет
50 Гр + 10 Гр	44	4%. 13%. 1,8%.	Низкий риск 100 %.
44 Гр + 15 Гр	81	Нет статистически значимой разницы в проявлениях токсичности между режимами	Промежуточный риск 87%.
37,5 Гр + 15 Гр	40		Высокий риск 100%

Примечание. Здесь и в таблицах 3 и 4: GU-токсичность – генитуретральная токсичность; GI-токсичность – гастроинтестинальная токсичность

Таблица 3. Высокомогущностная брахитерапия в монорежимо и с различным количеством фракций

Режим	Кол-во пациентов	Острая GU-токсичность II степени	Поздняя GU-токсичность II степени	Острая GU-токсичность III степени	Поздняя GU-токсичность III степени	ПСА безрецидивная выживаемость 3 года
38 Гр × 4 фр.	319	27%	31%	4%	5%	89%
24 Гр × 2 фр.	79	27%	29%	2%	0%	92%
27 Гр × 2 фр.	96	18%	34%	1%	6%	98%
19 Гр × 1 фр.	58	12%	12%	0%	0%	94%

Таблица 4. Токсические проявления одно- и двухфракционных режимов высокомогущностной брахитерапии

Режим	Кол-во пациентов	Срок наблюдения	GU-токсичность III степени	GI-токсичность
19–20 Гр × 1 фр.	50	36 мес.	2%	–
13 Гр × 2 фр.	124	57 мес.	1%. Нет статистически значимой разницы в проявлениях токсичности между режимами	

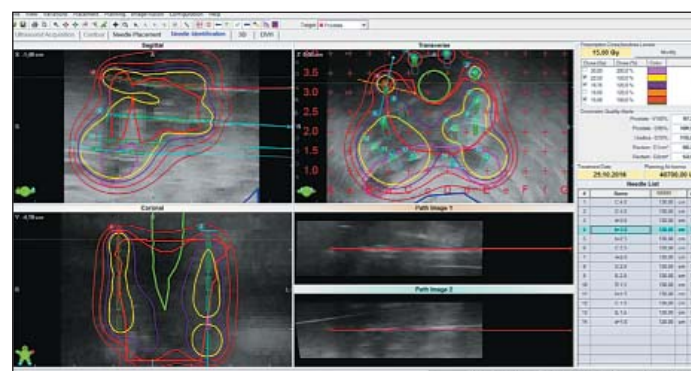


Рис. 1. Дозиметрическая картина на основе данных УЗИ. Сагитальный, поперечный и корональный срезы. Красным цветом выделена 100% изодозная кривая

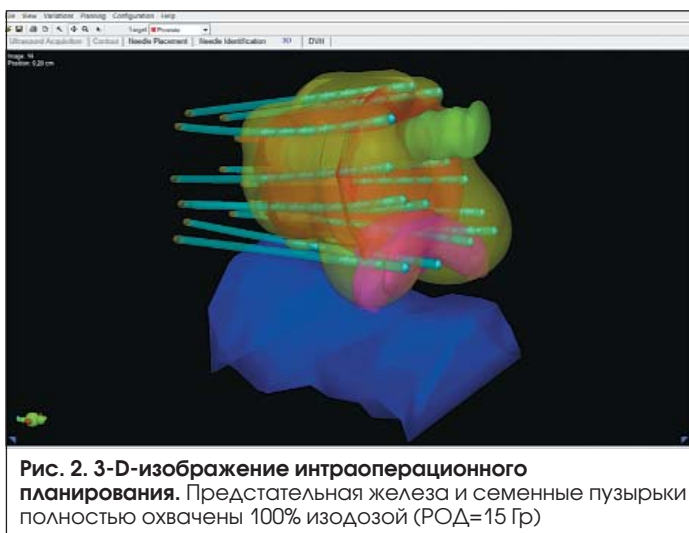


Рис. 2. 3-D-изображение интраоперационного планирования. Предстательная железа и семенные пузырьки полностью охвачены 100% изодозой (РОД=15 Гр)

ношении $\alpha/\beta=1,5$). С целью уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку выполнено введение формирующего геля, содержащего коллаген, между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой. Следует отметить, что благодаря возможностям системы планирования высокомоментной брахитерапии в область семенных пузырьков и основания предстательной железы фокально удалось подвести дозу 18–22,5 Гр (эквивалентно более 120 Гр) (рис. 1 и 2).

Уретральный катетер удален в день имплантации. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено в полном объеме. Паци-

енту возобновлена гормонотерапия аналогами ЛГРГ. За 6-месячный период наблюдения побочных реакций со стороны нижних отделов мочевыводящих путей и прямой кишки не отмечено. Пациент находится под динамическим наблюдением.

Заключение

Данные, полученные к настоящему времени, подтверждают клиническую эффективность и безопасность применяемой методики, что, в свою очередь, дает основание продолжать и совершенствовать технологию высокомоментной брахитерапии в нашем центре: проводить клиническую апробацию новых режимов при моно- и сочетанной лучевой терапии, применять спасительную (сальважную) высокомоментную брахитерапию при рецидивах после лучевого лечения, а в перспективе – планировать выполнение фокальной высокомоментной брахитерапии у пациентов группы низкого риска.

Литература

1. J.N. Aronowitz Whitmore, Henschke, and Hilaris: The reorientation of prostate brachytherapy (1970–1987) // Brachytherapy. 2012. Vol. 11. P. 157–162.
2. D. Jeffrey Demanes, Michel I Ghilezan High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer // Brachytherapy. 2014. Vol. 13. P. 529–541.
3. Implementation of High Dose Rate Brachytherapy in Limited Resource Settings. IAEA. 2015. 116 p.
4. Yamada Y., Rogers L., Demanes D.J. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy // Brachytherapy. 2012. Vol. 11. P. 20–32.

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

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов

Профессор В.А. Солодкий, профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. С.В. Гармаш, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение онкологических пациентов пожилого возраста чаще всего рассматривается врачами как вызов, связанный, во-первых, с ухудшением работы органов и систем организма, а во-вторых, с сопутствующей терапией несколькими препаратами интеркуррентных заболеваний. Поэтому врачи-онкологи, как правило, не назначают противоопухолевые препараты пациентам преклонного возраста (70 лет и старше), опасаясь избыточной токсичности и ее неблагоприятных последствий. Однако за последнее десятилетие врачи стали больше уделять внимания не хронологическому возрасту таких пациентов, а функциональному состоянию, оцениваемому по комплексной гериатрической шкале и критериям коморбидности. Если взять случаи метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (МКРРПЖ), то увидим, что едва не большинство пациентов с этим заболеванием старше 70 лет, включая очень пожилых, старше 80 лет. Те или иные лекарственные агенты могли бы значительно продлить жизнь таким больным. В рандомизированные клинические исследования по изучению препаратов для лечения МКРРПЖ пожилые пациенты, как правило, включались недостаточно активно по причинам, связанным с коморбидностью. В данном обзоре рассматриваются случаи, когда пожилые и очень пожилые пациенты с МКРРПЖ получали лечение в ходе клинических исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, пожилые пациенты, кастрационная резистентность.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: особенности тактики ведения пожилых пациентов // РМЖ. 2017. № 8. С. 495–502.

ABSTRACT

Metastatic castration-resistant prostate cancer: features of elderly patients management tactics

Solodky V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V.

Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

Treatment of cancer in elderly patients is commonly considered by doctors as a challenge, firstly, because of the deterioration of the work of organs and systems of the body, and secondly, the concomitant therapy of intercurrent diseases. Therefore, oncologists, as a rule, do not prescribe to elderly patients (70 years and older) the antitumor drugs, because of their excessive toxicity and adverse effects. However, over the last decade, doctors have begun to pay more attention not to the chronological age of such patients, but to a functional condition assessed by the integrated geriatric scale and the comorbidity criteria. If we take the cases of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), we will see that almost the majority of patients with this disease are over 70 years old, including very elderly, over 80 years old. Some medicinal agents could significantly prolong the life of such patients. For reasons related to comorbidity the elderly patients, as a rule, were not actively involved into randomized clinical trials of drugs for the treatment of mCRPC, This review considers the cases when the elderly and very elderly patients with mCRPC received the treatment during the clinical trials.

Key words: prostate cancer, elderly patients, castrate resistance

For citation: Solodky V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: features of elderly patients management tactics // *RMJ*. 2017. № 8. P. 495–502.

Введение

За последние годы в лечении рака предстательной железы (РПЖ) произошли существенные изменения, особенно это касается лекарственных возможностей в случаях метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В результате глобального увеличения продолжительности жизни населения и наличия эффективных препаратов [1, 2] в ближайшем будущем число пожилых больных мКРРПЖ значительно возрастет. Пожилые пациенты, как правило, определяются как люди в возрасте более 65 лет. Но хронологический возраст сам по себе недостаточно информативен для принятия клинических решений. С 1990-х годов наблюдается увеличение использования таких терминов, как «хрупкость» и «биологический возраст», что свидетельствует о том, что врачи предпочитают классифицировать пациентов на основе их клинического состояния, функционального резерва и уязвимости. Между пожилыми и молодыми больными существуют важные различия, влияющие на выбор лечения. Для пациентов пожилого возраста характерно ухудшение работы органов, что приводит к нарушению метаболизма лекарственных средств. Возрастные физиологические изменения, такие как относительное увеличение жировой ткани и снижение мышечной массы, пониженное содержание жидкости, могут значимо влиять на фармакокинетику. Значительное число пациентов пожилого возраста принимают несколько препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут по-разному взаимодействовать с лекарственными агентами, применяемыми для лечения опухолевого заболевания [3].

Рекомендации по лечению пожилых больных РПЖ, опубликованные Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG), подчеркивают важность тщательной оценки сопутствующих заболеваний и состояния здоровья этой группы больных [4]. Полная гериатрическая оценка больного позволяет охарактеризовать общее состояние его здоровья, принять решение о выборе наиболее эффективного метода лечения, оценить возможную продолжительность жизни, учитывая степень агрессивности опухоли.

В настоящее время отсутствуют полноценные данные клинических исследований, которые касаются пожилых людей, поскольку при наборе пациентов к критериям исключения очень часто относили некоторые сопутствующие заболевания, низкий функциональный статус, сопутствующий прием определенных препаратов и нарушения

функций органов. Все перечисленные факторы являются типичными для пациентов пожилого возраста, кроме того, врачи зачастую обеспокоены возможными токсическими эффектами исследуемых препаратов. Следовательно, пациенты пожилого возраста, включавшиеся в исследования, в полной мере не представляли свою популяцию, и поэтому требуется осторожность в интерпретации результатов исследования в целях их использования в повседневной клинической практике [5].

При ретроспективном анализе возрастная стратификация больных мКРРПЖ подтвердила эффективность применения цитотоксических и новых гормональных препаратов у пожилых и у более молодых пациентов, хотя для первых были характерны более высокие показатели токсичности и частота редукции дозы исследуемого препарата [6–9]. Водораздел между молодыми и старшими пациентами был установлен на отметке 75 лет. Если же оценить средний возраст участников исследования, то ясно, что справедливой должна была стать отметка 80 лет. Кроме того, в повседневной клинической практике часто встречаются пациенты с мКРРПЖ старше 80 лет. В данном обзоре мы представляем доступные методы лечения мКРРПЖ у пожилых пациентов, обращая особое внимание на пользу и вред у 80-летних больных.

Пожилые пациенты и онкологические заболевания

Физиологически процесс старения связан с постепенным снижением функций органов и повышенной восприимчивостью к интеркуррентным болезням. В связи с этим отмечается высокий уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижение функции легких (нарушение податливости грудной клетки, слабость дыхательных мышц, плохой ответ на гипоксию и гиперкапнию), нарушение функции почек (уменьшение клубочковой фильтрации с последующей гипертензией), дисфункция печени, снижение резерва костного мозга [10–12]. Кроме того, пожилой возраст является фактором риска развития рака из-за длительного воздействия канцерогенов, большей восприимчивости тканей к канцерогенам окружающей среды, а также других нарушений в организме пациента (хроническое воспаление, повышение резистентности к инсулину и т. д.) [13].

Более высокая частота опухолей у пожилых людей подтверждена Национальным институтом рака (США) [14]. Кроме того, предполагается, что большинство видов рака диагностируется на более поздних стадиях у пожилых па-

циентов [13]. Анализ сведений об эпидемиологии РПЖ подтвердил, что пожилые пациенты более вероятно на момент постановки диагноза будут иметь рак высокой степени риска и менее вероятно, что получат один из вариантов радикального лечения [15]. Также отмечено, что мужчины в возрасте 70–75 лет имеют более высокий индекс Глисона, объем опухоли и стадию заболевания после радикальной простатэктомии, чем молодые пациенты [16].

Понятие пожилого возраста, как правило, имеет хронологический смысл, хотя нет единого мнения по определению возрастного критерия. Чаще всего в клинических исследованиях пожилые пациенты определялись возрастом старше 70 лет, но это не отражало реальную долю этих людей среди населения в целом. В соответствии с рекомендациями Национальной сети онкологических центров (NCCN) пожилые пациенты делятся на 3 категории: молодые старые (65–75 лет), старые (76–85 лет) и очень старые (>85 лет) [17]. Необходимо учитывать различные аспекты в процессе

принятия решений относительно пожилых пациентов. Наиболее важным фактором является продолжительность жизни пациента, особенно когда опухоль медленно прогрессирует или проводится адъювантная терапия [12].

Термин «ослабленный пациент» – динамически гетерогенный и многогранный, включающий инвалидность, совокупность гериатрических синдромов, сопутствующих заболеваний, злокачественное заболевание и возраст, которые определяют состояние больного и делают его более уязвимым для болезни [11]. Пожилому пациенту можно провести те же процедуры, что и более молодому, но ослабленный больной будет в большей степени подвержен токсичности и неопределенности с точки зрения ответа на лечение и выживаемости [12, 18]. В итоге возраст может влиять на выбор вида лечения.

Пожилые онкологические пациенты более подвержены ранним и поздним послеоперационным осложнениям, а также риску длительного пребывания в стационаре. Кроме того, местные методы лечения, такие как лучевая терапия, радиочастотная или эндоскопическая абляция опухоли, могут хорошо переноситься, а системная терапия скорее всего неблагоприятно повлияет на качество жизни и результаты лечения пожилого пациента. К примеру, гормональные методы лечения, используемые при раке молочной железы и РПЖ, как правило, хорошо переносятся больными и имеют определенное преимущество, в то время как химиотерапия ассоциируется с более высокой частотой побочных явлений, а это может привести к серьезным нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы и развитию гематологической токсичности [13].

К сожалению, очень мало доказательств было доступно для выбора лечения, пока SIOG не учредил группу экспертов для разработки рекомендаций по гериатрической оценке больных раком. Изучив литературу, несмотря на недостаточное количество рандомизированных исследований, группа заявила, что гериатрическая оценка может быть ценной в онкологической практике как средство выявления нарушений (не выявленных в анамнезе и ходе рутинных физических исследований), выбора лечения и его интенсивности, лечения тяжелой токсичности, прогнозирования и показателей выживаемости. SIOG также предложила ряд инструментов (шкал и тестов), способных оценить здоровье пациентов на основе их функционального состояния, сопутствующих заболеваний, питания и полипрагмазии, когнитивных функций, психологического статуса, социально-экономических вопросов и гериатрических синдромов (табл. 1) [19].

В настоящее время комплексная гериатрическая шкала (CGA) считается основной для оценки здоровья пожилых онкологических больных в большинстве рекомендаций по злокачественным заболеваниям [17, 20]. Результаты CGA должны быть зарегистрированы в медицинской документации пациентов и доступны во время принятия решений о вариантах лечения. Рекомендовано также использовать двухэтапный подход для первоначальной оценки состояния больных с помощью различных инструментов и руководств в целях наиболее полного выявления пациентов, которые могут получить выгоду от использования шкалы CGA [17, 20].

Рекомендации по лечению пожилых больных с РПЖ

Руководящие принципы для лечения пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ у мужчин старше 70 лет были разработаны SIOG в 2010 г. [21]. В

Таблица 1. Комплексные гериатрические шкалы и основные средства оценки здоровья пациентов

Показатель	Оценка
Функциональный статус	Общее состояние
	Повседневная деятельность (ADL)
	Использование инструментальных средств (IADL)
Коморбидность	Шкала оценки болезни
	Гериатрическая шкала (CIRS-G)
	Индекс коморбидности Charlson (CCI)
	Оценка коморбидности-27 (ACE-27)
	Многомерная функциональная оценка (OARS)
	Оценка опросников
Степень полипрагмазии	Критерии Beers
	Индекс целесообразности медикаментозного лечения (MAI)
	Критерии скрининга пожилых пациентов
	Критерии STOPP
	Скрининг оповещения врачей
	Критерии лечения START
Состояние питания	Мини-опросник нутриционного статуса (MNA)
	Индекс массы тела (BMI)
Когнитивные функции	Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)
	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)
	Тест на определение ориентации, памяти и концентрации (BOMC)
Социально-экономические вопросы	Условия жизни
	Социальный статус
<i>Психологический статус</i>	
Депрессия	Гериатрическая шкала депрессии (GDS)
Дистресс-синдром	Дистресс-термометр (DT)
<i>Гериатрические синдромы</i>	
Делирий	Диагностическая шкала делирия (CAM)
Моральная неустойчивость	Критерии Balducci
Усталость	Опросник для оценки степени усталости
Падения	Многофакторная оценка риска
Остеопороз	Оценка риска переломов костей

2014 г. они были обновлены новой междисциплинарной рабочей группой SIOG [4]. В соответствии с руководящими принципами SIOG принятие решений относительно больных РПЖ включает 3 этапа. На начальном этапе скрининга используется шкала G8. Затем проводится оценка сопутствующих заболеваний (по шкале CIRS-G), повседневной активности (ADL) и использования инструментальных средств (IADL), состояния питания (оценка потери веса), нейropsychологических проблем и, наконец, обратимости любых соматических нарушений.

Пожилых пациентов с РПЖ можно разделить на 3 группы: сохранные, уязвимые и ослабленные. Пациенты с индексом G8 >14 могут перенести любой вид стандартного лечения. К группе уязвимых относятся пациенты с индексом G8 ≤14. Они могут получить стандартное лечение после медикаментозной коррекции любого из следующих обратимых нарушений: заболевания II степени коморбидности; одно заболевание III степени коморбидности; ухудшение ADL на один или два пункта (кроме недержания мочи); снижение питания; обратимое гериатрическое вмешательство; депрессия, контролируемая медикаментозно. Ослабленными являются пациенты с индексом G8 ≤14, которые могут получить адаптированное лечение рака после гериатрического лечения одного или нескольких из следующих необратимых нарушений: несколько заболеваний III степени или одно сопутствующее заболевание IV степени коморбидности, более 2-х ADL-аномалий, тяжелая недостаточность питания, нарушение IADL или нейropsychологические проблемы [4].

Рабочая группа SIOG также оценивала стандартные методы лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ. Отмечено, что пациенты пожилого возраста, включенные в анализируемые исследования, продемонстрировали положительные клинические результаты, которые схожи с таковыми в подгруппах более молодых больных. Руководство SIOG рекомендует лечение, определенное на основе состояния здоровья и предпочтений пациента, а не его возраста [4]. В случаях локализованного заболевания сохранные и уязвимые пациенты с высоким риском в соответствии с

классификацией D'Amico и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны получать стандартное лечение (простатэктомия, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия). Пациенты с низким и промежуточным риском РПЖ могут быть включены в программу наблюдения или выжидательной тактики. Необходима осторожность при назначении андрогендепривационной терапии (АДТ) для лечения неметастатической болезни, т. к. это может привести к незначительной выгоде с точки зрения выживаемости, но при этом увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, переломов костей и сахарного диабета [4, 22].

При метастатическом гормончувствительном РПЖ в первой линии терапии показана медикаментозная (агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона) или хирургическая кастрация. Назначение антиандрогенных препаратов I поколения (бикалутамид, флутамид, nilутамид) в комбинации с кастрационной терапией или в монорежиме не дает преимуществ и в крупных рандомизированных исследованиях не показало увеличения общей выживаемости. Учитывая высокий риск развития остеопороза и переломов костей у пожилых мужчин, получающих АДТ, они должны принимать препараты кальция и витамина D после оценки исходной минеральной плотности костной ткани [23]. При развитии кастрационной резистентности новые гормональные препараты (абиратерона ацетат (AA), энзалутамид (ENZ)) и химиотерапия являются лечебными опциями, которые могут продлить жизнь пациентов. Новые гормональные препараты хорошо переносятся и особенно подходят для бессимптомных или малосимптомных пациентов без висцеральных метастазов, а показатели выживаемости у этих пациентов пожилого возраста аналогичны таковым у более молодых пациентов. Химиотерапия также допустима, особенно у больных с выраженными симптомами и висцеральными метастазами [24]. Данные исследований позволяют предположить, что пожилой возраст не является противопоказанием к химиотерапии. На основе

Таблица 2. Основные исследования по изучению мКРПЖ

Исследование	Препарат	Ссылки на литературу	Линия терапии	Контроль	Первичная конечная точка	HR	Медиана, лет	Пациенты 75 лет и старше
TAX 327	Доцетаксел	23	Первая	Митоксантрон	Общая выживаемость	0,76	68	20%
TROPIC	Кабазитаксел	31	Вторая	Митоксантрон	Общая выживаемость	0,7	67	19%
COU-AA-301	Абиратерон	36	Вторая	Преднизон	Общая выживаемость	0,8	69	28%
AFFIRM	Энзалутамид	41	Вторая	Плацебо	Общая выживаемость	0,63	69	25%
COU-AA-302	Абиратерон	38, 39	Первая	Преднизон	Общая и радиологическая выживаемость	0,81 0,45	71	34%
PREVAIL	Энзалутамид	42	Первая	Плацебо	Общая и радиологическая выживаемость	0,71 0,19	72	36%
ALSYMPCA	Радий-223	44	Первая/вторая	Плацебо	Общая выживаемость	0,7	71	28%
IMPACT	Сипулеуцел-Т	46	Первая	Плацебо	Общая выживаемость	0,78	72	NR

результатов исследования TAX 327 [25] и ретроспективного анализа лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше [26] может быть рекомендовано применение доцетаксела 1 раз в 21 день сохранным и уязвимым пациентам пожилого возраста, а 1 раз в 7 или 14 дней – ослабленным пациентам.

Кабазитаксел или гормональные препараты (AA и ENZ) могут быть использованы в качестве терапии второй линии. Результаты исследования TROPIC показали, что выживаемость в группе кабазитаксела не зависела от возраста, хотя первичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) была настоятельно рекомендована ввиду высокого риска фебрильной нейтропении, особенно у пожилых пациентов [4, 27]. Оптимальная последовательность этих препаратов у больных пожилого возраста является предметом исследований. Независимо от статуса пациента паллиативное лечение используется для контроля боли и других симптомов и включает дистанционную лучевую терапию, радиофармакотерапию, костноориентированные виды терапии, хирургическое вмешательство и другие лечебные процедуры. Руководство по лечению РПЖ не рекомендует рутинный скрининг ПСА у мужчин старше 70 лет с ожидаемой продолжительностью жизни ≤ 10 лет. Тем не менее разумно, что окончательная рекомендация должна основываться на состоянии здоровья пациента, а не на фактическом возрасте [4].

В дополнение к руководящим принципам, разработанным SIOG, предложены другие рекомендации в целях оптимизации ведения пожилых пациентов с РПЖ. Руководящие принципы, предложенные Американской урологической ассоциацией и Европейской организацией по исследованию и лечению рака, не учитывают коморбидность при оценке лечения, в то время как рекомендации NCCN и Европейской ассоциации урологов (EAU) включают оценки риска и ожидаемой продолжительности жизни. Рекомендации EAU имеют специальный раздел, посвященный управлению РПЖ у пациентов пожилого возраста, а также признают важность CIRS-G и G8 для оценки сопутствующих заболеваний и общего статуса [16].

Результаты лечения пациентов пожилого возраста с мКРРПЖ

До 2004 г. митоксантрон был единственным одобренным препаратом для лечения мКРРПЖ. Этот препарат показал только паллиативный эффект, при этом не оказывал никакого влияния на результаты выживаемости. Впоследствии было установлено, что ряд других новых лекарственных агентов значимо увеличивали общую выживаемость у пациентов с мКРРПЖ (табл. 2), а при последовательном использовании этих препаратов общая выживаемость увеличивалась еще больше.

Доцетаксел

В 2004 г. были получены данные о значимом преимуществе доцетаксела перед митоксантроном с точки зрения контроля симптомов заболевания и общей выживаемости [25]. В рандомизированное исследование III фазы TAX 327 было включено 1006 пациентов. Проводилось сравнение 2-х режимов терапии: доцетакселом и митоксантроном. Все пациенты в исследовании получали преднизон. По сравнению с митоксантроном в группе доцетаксела (1 введение в 21 день) отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (18,9 мес. vs 16,5 мес., $p=0,009$), увеличение

доли больных с уменьшением $\geq 50\%$ уровня простат-специфического антигена (45% vs 32%, $p<0,001$), снижение интенсивности боли (35% vs 22%, $p=0,01$), а также улучшение качества жизни пациентов (22% vs 13%, $p=0,009$). Преимущество общей выживаемости подтверждено после 4-летнего расширенного наблюдения (19,2 мес. vs 16,3 мес., $P=0,004$) [28]. Самым частым нежелательным явлением III–IV степени являлась нейтропения (32%). На основании этих данных доцетаксел зарегистрирован в качестве препарата для лечения больных мКРРПЖ.

Переносимость доцетаксела остается важным вопросом в повседневной клинической практике. Врачи обеспокоены возможными нежелательными явлениями химиотерапии у пациентов пожилого возраста и часто предпочитают еженедельный режим применения доцетаксела вместо стандартной 3-недельной схемы из-за более управляемого профиля безопасности, даже несмотря на результаты исследования TAX 327, которое не продемонстрировало преимущества этого режима лечения в выживаемости перед применением митоксантрона [25]. Недавний ретроспективный анализ TAX 327 показал, что доцетаксел в режиме 1 раз в 21 день остается стандартом лечения и подходит пожилым пациентам по причине лучших результатов выживаемости и отсутствия каких-либо существенных различий в переносимости еженедельной и 3-недельной схем лечения у пожилых мужчин [6]. Однако, как отметили авторы, среди пациентов, включенных в III фазу клинических исследований, была небольшая доля пациентов в возрасте >75 лет (20%). Кроме того, ретроспективный характер анализа результатов в подгруппах показал, что необходима осторожность при переносе полученных в исследовании результатов в повседневную клиническую практику.

Недавно опубликованные данные относительно лечения пациентов с мКРРПЖ в клинической практике, а также результаты объединенного анализа 2-х исследований II фазы применения доцетаксела у больных мКРРПЖ не показали каких-либо существенных различий в эффективности или токсичности у пациентов в возрастных группах >70 и <70 лет [29]. Italiano et al. проанализировали использование в клинической практике доцетаксела у 175 пациентов с мКРРПЖ. Пациенты в возрасте >75 лет реагировали на лечение независимо от режимов введения доцетаксела [26]. У 54% пациентов использовался стандартный 3-недельный режим, а у 46% – еженедельное введение. Авторы также отметили, что пациенты в возрасте >80 лет, получавшие доцетаксел в еженедельном режиме, имели худший функциональный статус ($PS \geq 2$), чем получавшие доцетаксел в стандартном режиме. Вывод из исследования: доцетаксел можно безопасно вводить пожилым пациентам с хорошим функциональным статусом, при этом возраст >75 лет сам по себе не должен быть основанием для отказа в потенциально эффективном лечении.

Результаты еще одного исследования пациентов с мКРРПЖ в возрасте ≥ 80 лет [30] были опубликованы совсем недавно. В 32,2% случаев лечение проводилось в стандартном режиме. Лечение больными хорошо переносилось, с относительно низкой частотой III–IV степени гематологической и негематологической токсичности. Отмечена разница в общей выживаемости в пользу пациентов с низкими показателями CIRS-G, ADL и IADL, хотя разница была на границе статистической значимости. Используя тот же возрастной критерий, равный 80 годам, для определения пожилых людей, Лейбович и соавт. не обна-

ружили никаких возрастных различий с точки зрения частоты ответа ПСА или общей выживаемости, хотя фебрильная нейтропения чаще отмечалась у пожилых, чем у молодых пациентов [31].

Аналогичным образом было проведено еще одно исследование, включившее небольшую группу 80-летних пациентов, большинству из которых вводился доцетаксел 1 раз в 3 нед. В 45% случаях у больных отмечена гематологическая токсичность III–IV степени [32].

Кабазитаксел

В рандомизированном исследовании III фазы TROPIC сравнивалась эффективность и безопасность кабазитаксела (25 мг/м² каждые 3 нед.) + преднизон (10 мг/сут) с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 нед.) + преднизон (10 мг/сут) у 755 пациентов с мКРРПЖ после прогрессии заболевания на фоне или после доцетаксела [33]. Использование кабазитаксела было связано с увеличением медианы общей выживаемости (15,1 мес. vs 12,7 мес.; отношение рисков (ОР) 0,7; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Другие клинические преимущества включали увеличение выживаемости без прогрессирования, улучшение функционального статуса, радиологический и ПСА ответы, увеличение времени до радиологического и ПСА прогрессирования. Нежелательные явления III–IV степени, которые отмечались чаще в группе кабазитаксела, чем митоксантрона, включали нейтропению (82% vs 58%), фебрильную нейтропению (8% vs 1%) и диарею (6% vs <1%). Но в отличие от лечения доцетакселом не было никаких доказательств наступления III степени и более периферической нейропатии. В исследование TROPIC было включено 139 пациентов в возрасте >75 лет: 69 (18%) в группе кабазитаксела и 70 (19%) – в группе митоксантрона. У этих больных количество нежелательных явлений было выше, чем у более молодых. К примеру, частота диареи и нейтропении составляла: 55,7% и 24,2% vs 44,5% и 17,6% соответственно. При этом никаких различий по нейтропении и диарее не было найдено в подгруппах, стратифицированных по расе, исходной функции печени или почек, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS или предыдущей химиотерапии. Таким образом, необходимо тщательно контролировать функцию костного мозга и рассмотреть первичную профилактику, используя Г-КСФ у больных высокого риска (возраст >65 лет, плохой PS, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении, предыдущее облучение, плохое состояние питания или серьезные сопутствующие заболевания).

Ряд программ раннего доступа (ЕАР) с участием 6,2–26,8% пациентов в возрасте ≥75 лет показали, что кабазитаксел хорошо переносился в реальной клинической практике [34–37]. В итальянской ЕАР у пожилых пациентов часто использовался Г-КСФ (66,8% vs 58,0%), но гематологическая переносимость кабазитаксела не зависела от возраста пациентов [36]. Дополнительные данные, касающиеся большой выборки населения пожилого возраста, получивших лечение кабазитакселом, представлены в отчете европейской программы раннего доступа, где была проведена возрастная стратификация 746 мужчин (421 – в возрасте <70 лет, 180 – в возрасте 70–74 года и 145 – в возрасте ≥75 лет) [8]. Количество циклов кабазитаксела, снижение дозы препарата по любой причине, задержка введения препарата, нежелательные явления, возможно, связанные с препаратом, и переносимость были сходны во всех

3-х возрастных группах, но профилактическое введение Г-КСФ чаще использовалось у пациентов в возрасте >70 лет. Многофакторный анализ показал, что возраст ≥75 лет был предиктором нейтропении III степени и выше и осложненной нейтропении (фебрильная нейтропения или септическая нейтропения) у пациентов после проведения первого цикла кабазитаксела без профилактического введения Г-КСФ, количество нейтрофилов (<4000 мм³) перед инфузией, меньшее, чем ранее проведенные 10 циклов доцетаксела. Авторы пришли к выводу, что профилактическое применение Г-КСФ, в частности, во время первого цикла лечения кабазитакселом у мужчин в возрасте ≥75 лет улучшало переносимость кабазитаксела.

Абиратерон

Абиратерона ацетат (АА) доказал свою эффективность в первой и второй линии терапии, а также значимо увеличивал общую выживаемость при мКРРПЖ. У пациентов, получавших АА, отмечались следующие нежелательные явления III–IV степени: задержка жидкости и отеки (2%), гипокалиемия (2–3%), кардиологические нарушения (4–6%), нарушения функции печени (3–5%) и гипертония (1–4%). В исследовании COU-AA-301 у пациентов, которые ранее получали доцетаксел, сравнивали лечение АА + преднизон с лечением плацебо + преднизон. Окончательный анализ исследования показал, что медиана общей выживаемости была больше в группе АА (15,8 мес. vs 11,2 мес., HR (Hazard ratio) = 0,74) [38, 39].

Mulders et al. проанализировали пациентов в возрасте >75 лет в исследовании COU-AA-301 и продемонстрировали, что прием АА улучшал клинические результаты, в т. ч. общую выживаемость при хорошей переносимости в обеих возрастных группах. При этом профиль безопасности препарата и улучшение выживаемости по сравнению с преднизоном у пожилых пациентов были аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции пациентов [7]. У больных пожилого возраста, получавших АА, наблюдалась более высокая частота сердечных осложнений (в частности, фибрилляции предсердий и тахикардии), чем у пациентов, получавших преднизон, но эти явления не приводили к значительному увеличению перерывов в приеме АА, незапланированной лекарственной коррекции или летальности. Кроме того, продолжительность лечения у пожилых пациентов, была аналогична таковой у молодых пациентов (36 мес. vs 32 мес.). Общие данные по эффективности были аналогичны тем, которые наблюдались в группе из 47 пациентов в возрасте >80 лет, проходивших лечение по итальянской программе после лечения доцетакселом вне рамок рандомизированных клинических исследований [40]. Этот ретроспективный анализ подтвердил, что лечение пациентов данной возрастной группы эффективно и безопасно и существенно не увеличивает риск побочных явлений, а уровень ответов и результаты выживаемости аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов в возрасте <80 лет.

В исследовании COU-AA-302 сравнивали лечение АА + преднизон с лечением плацебо + преднизон в качестве первой линии. Первоначально были опубликованы результаты второго промежуточного анализа, в которые включена только запланированная радиологическая беспрогрессивная выживаемость, но при этом различия между двумя группами были уже статистически значимыми [41]. Окончательные результаты показали статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости в группе АА +

преднизон (34,7 мес. vs 30,3 мес.) [42]. Эффективность и безопасность АА у хемонаивных пожилых пациентов оценена постфактум при анализе 350 пациентов в возрасте >75 лет, включенных в исследование COU-AA-302 [43], в котором процент больных с хорошим функциональным статусом ECOG PS был выше среди пожилых, чем среди молодых пациентов. Все пациенты независимо от возраста, получавшие АА, продемонстрировали значительное улучшение беспрогрессивной радиологической и общей выживаемости. В исследовании были достигнуты все вторичные конечные точки (время до прогрессирования ПСА, время до начала химиотерапии, время до использования опиатов и время до ухудшения по ECOG PS) в отличие от практики лечения только преднизоном. Последующая терапия доцетакселем назначалась чаще молодым пациентам, чем пожилым. Снижение дозы и перерывы в лечении были нечастыми у всех пациентов, вне зависимости от возраста. Тем не менее наблюдалась более высокая частота внепланового перерыва в приеме АА из-за наступления нежелательных явлений у пациентов пожилого возраста, в отличие от возраста <75 лет (15% vs 5%). Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах, с более высокой частотой III–IV степени побочных явлений (57% vs 40%) и периферическими отеками. Эти результаты сопоставимы с данными, представленными Leibowitz-Amit et al., которые недавно ретроспективно сравнивали эффективность и переносимость АА у 34 пациентов в возрасте >80 лет (средний возраст – 85 лет) и 328 пациентов в возрасте <80 лет, которые получали АА вне рамок клинических исследований. Они не нашли каких-либо существенных различий в скорости ПСА-ответа, общей и беспрогрессивной выживаемости, частоты АА-ассоциированных нежелательных явлений между этими двумя группами [29]. Был отмечен недостоверный тренд к более частой токсичности, который приводил к внеплановой отмене АА у 80-летних пациентов (9% vs 7%).

Энзалутамид

Энзалутамид (ENZ) так же, как и АА, был протестирован в первой и второй линиях лечения мКРППЖ и показал значимое увеличение выживаемости [44]. У пациентов в исследованиях отмечались нежелательные явления III–IV

степени: артериальная гипертензия (7%), кардиальные явления (1–3%), судороги (<1%). Тем не менее потенциальные взаимодействия с некоторыми препаратами были описаны, поскольку ENZ является мощным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19 в естественных условиях. В исследовании AFFIRM проводилось сравнение ENZ с плацебо у пациентов, которые ранее получали доцетаксел. Медиана общей выживаемости составила 18,4 мес. в группе ENZ и 13,6 мес. в группе плацебо. Опубликованные постфактум результаты подгруппового анализа данных исследования AFFIRM, показали сопоставимые клинические исходы и профиль токсичности у пациентов с мКРППЖ в возрасте <75 лет и >75 лет, получавших ENZ после доцетаксела. Таким образом, продемонстрировано, что переносимость препарата и его клинически значимое преимущество у пожилых пациентов коррелировали с показателями во всей когорте пациентов, принимавших участие в исследовании [9]. В III фазе плацебо-контролируемого исследования PREVAIL в первой линии терапии мКРППЖ использовался ENZ, по образцу дизайна исследования COU-AA-302, с теми же двумя первичными конечными точками, которые были достигнуты во время запланированного промежуточного анализа. В группе ENZ было показано улучшение медианы радиологической беспрогрессивной выживаемости по сравнению с группой плацебо (не достигнута vs 3,9 мес.) и лучшая медиана общей выживаемости (32,4 мес. vs 30,2 мес.) [45].

Graff et al. провели плановый подгрупповой анализ исследования PREVAIL с участием 609 пациентов в возрасте ≥75 лет [46], которые составили 35% от общего числа участников. Средний возраст пациентов составил 80 лет (от 75 до 93 лет). 307 пациентов получали ENZ и 292 – плацебо. Как и ожидалось, пожилые пациенты имели худший функциональный статус, чем пациенты в возрасте <75 лет, и более высокий процент пациентов на исходном уровне имели сердечно-сосудистые заболевания (26,9% vs 16,5%). У них также наблюдались больший период времени от постановки диагноза до включения в исследование (88,3 мес. vs 53,4 мес.), более тяжелое бремя болезней и выше медианный уровень ПСА на исходном уровне (73,3 нг/мл vs 37,3 нг/мл). Авторы сообщили об увеличении общей и радиологической беспрогрессивной выживаемости в обеих возрастных группах, которая была сопоставима с данными по средней продолжительности лечения. Пожилые больные в обеих группах имели более высокую частоту нежелательных явлений III–IV степени (потеря сознания, переломы костей, снижение аппетита и астения), чем пациенты в возрасте <75 лет. Авторы пришли к выводу, что ENZ безопасен и хорошо переносится пожилыми пациентами. Как и в исследовании COU-AA-302, более низкий процент больных получали последующую противоопухолевую цитостатическую (например, доцетаксел: 32,3% vs 51,3%, кабазитацел: 3,3% vs 12,7%) или гормональную (например, АА: 27,6% vs 35,7%) терапию. Наиболее частой причиной смерти пожилых людей в обеих группах было прогрессирование РПЖ, а не возрастные сопутствующие заболевания.

Радий-223

Радий-223 является α-излучателем, действует как остеотропный агент и имеет хороший гематологический профиль токсичности (III–IV степень тромбоцитопении – 6%, нейтропении – 3%). Он был испытан в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ALSYMPCA с участием 921 больного мКРППЖ с симптоматическими

Таблица 3. Результаты основных исследований мКРППЖ с участием пациентов в возрасте ≥75 лет

Исследование	Ссылка на источник литературы	Общая выживаемость, месяцы	Нежелательные явления III–IV степени (%)
TAX 327	6	18,9	Диарея (3), инфекция (9), тошнота (10), нейтропения (8)
TROPIC	31	NR	Диарея (55,7), нейтропения (24,2)
COU-AA-301	7	15,6	Усталость (13), сердечные нарушения (7), гипокалиемия (6), артериальная гипертензия (АГ) (1)
AFFIRM	9	18,2	Усталость (9,5), отеки (2,5)
COU-AA-302	40	28,6	Усталость (6), отеки (1,1), диарея (1,1), сердечные нарушения (8,8), нарушение функции печени (8,2), АГ (4,4), гипокалиемия (4,4)
PREVAIL	43	32,4	Усталость (37,5), диарея (18,6), АГ (11), отеки (11,4), сердечные нарушения (13,2)

костными метастазами. Критериями исключения из исследования было наличие висцеральных метастазов и увеличенных лимфоузлов (>3 см) [47]. В исследование включались как хемонаивные пациенты, так и те, которые ранее получали химиотерапию доцетакселом. Результаты показали значимое увеличение общей выживаемости (14,9 мес. vs 11,3 мес. соответственно; HR=0,7; 95% ДИ: 0,58–0,83; $p<0,001$).

Все остальные вторичные конечные точки эффективности в группе радия-223 значимо превосходили таковые в группе плацебо. Также было подтверждено, что показатели выживаемости не зависели от предшествующей химиотерапии доцетакселом [48]. Средний возраст участников исследования составил 71 год, 28% пациентов были ≥ 75 лет. Ни анализ этого исследования, ни программы раннего доступа не применяли возрастную стратификацию клинических исходов и профиля безопасности радия-223 у пожилых людей. Тем не менее лечение радием-223 характеризовалось низким уровнем гематологической и негематологической токсичности, и можно с уверенностью утверждать, что возраст не влиял на переносимость и эффективность облучения.

Обсуждение

Пожилые онкологические больные – это особая группа больных, в которой совсем недавно проведение химиотерапии было единственным вариантом медикаментозного лечения. Страх перед возможной выраженной токсичностью из-за сопутствующих заболеваний и снижения функциональных возможностей организма, как правило, приводил к тому, что пожилые пациенты не включались в клинические исследования. Для того чтобы преодолеть это ограничение, были разработаны специальные исследования для пациентов пожилого возраста с некоторыми типами рака, такими как немелкоклеточный рак легкого [49]. В случае РПЖ проблемы, связанные с возрастом, наблюдались только до тех пор, пока АДТ была единственной терапевтической стратегией, которая продемонстрировала увеличение показателей выживаемости до развития кастрационной резистентности. Изменения произошли, когда было доказано, что доцетаксел достоверно увеличивает показатели выживаемости у больных мКРРПЖ. Хотя профили токсичности гормональных препаратов нового поколения отличаются от химиотерапевтических средств, использовать их у пожилых людей следует с осторожностью. Известно, что РПЖ чаще встречается у пожилых людей, и все клинические исследования новых лекарственных агентов включали пациентов от 67 до 72 лет (см. табл. 2). В таблице 3 даны характеристики пациентов в возрасте ≥ 75 лет, принимавших участие в исследованиях, эта возрастная группа представляет собой особую популяцию больных мКРРПЖ.

Выводы

Для определения пожилых пациентов с мКРРПЖ возрастной водораздел следует перенести на 80 лет. В повседневной клинической практике эту особую когорту мужчин следует рассматривать на основе результатов тщательной гериатрической и коморбидной оценки. Такие пациенты не должны исключаться из новых методов лечения лишь ввиду хронологического возраста. Кроме того, должны быть разработаны специальные клинические исследования, которые бы позволили расширить доступ к современным лекарственным средствам для очень пожилых пациентов с мКРРПЖ.

Литература

- Scosyrev E., Messing E.M., Mohile S., Golijanin D., Wu G. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality // *Cancer*. 2012. Vol. 118(12). P. 3062–3070. [PubMed]
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. 2015. Vol. 136(5). P. E359–E386. [PubMed]
- Handforth C., Clegg A., Young C. et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review // *Ann Oncol*. 2015. Vol. 26(6). P. 1091–1101. [PubMed]
- Droz J.P., Aapro M., Balducci L. 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. e404–e414. [PubMed]
- Yee K.W., Pater J.L., Pho L., Zee B., Siu L.L. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? // *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21(8). P. 1618–1623. [PubMed]
- Horgan A.M., Seruga B., Pond G.R. et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol* // 2014. Vol. 5(2). P. 119–126. [PMC free article] [PubMed]
- Mulders P.F., Molina A., Marberger M. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65(5). P. 875–883. [PubMed]
- Heidenreich A., Bracarda S., Mason M. 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. [PubMed]
- Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial // *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25(2). P. 429–434. [PubMed]
- Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population // *Cancer Control*. 2014. Vol. 21(3). P. 215–220. [PubMed]
- Colloca G., Corsonello A., Marzetti E. et al. Treating cancer in older and oldest old patients // *Curr Pharm Des*. 2015. Vol. 21(13). P. 1699–1705. [PubMed]
- Korc-Grodzicki B., Holmes H.M., Shahroki A. Geriatric assessment for oncologists // *Cancer Biol Med*. 2015. Vol. 12(4). P. 261–274. [PMC free article] [PubMed]
- Hoffe S., Balducci L. Cancer and age: general considerations // *Clin Geriatr Med*. 2012. Vol. 28(1). P. 1–18. [PubMed]
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program. [Accessed August 9, 2016]. Available from: <http://seer.cancer.gov>.
- Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29(2). P. 235–241. [PMC free article] [PubMed]
- Kalra S., Basourakos S., Abouassi A. et al. The implications of ageing and life expectancy in prostate cancer treatment // *Nat Rev Urol*. 2016. Vol. 13(5). P. 289–295. [PubMed]
- National Comprehensive Cancer Network [website on the Internet] [Accessed August 9, 2016]. Available from: <https://www.nccn.org>.
- Bajjal P., Periyakol V. Understanding frailty in cancer patients // *Cancer J*. 2014. Vol. 20(5). P. 358–366. [PubMed]
- Wildiers H., Heeren P., Puts M. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer // *J Clin Oncol*. 2014. Vol. 32(24). P. 2595–2603. [PMC free article] [PubMed]
- Italian Association of Medical Oncology [Associazione Italiana di Oncologia Medica] [Accessed August 9, 2016]. [website on the Internet]. Available from: <http://www.aiom.it/2015>.
- Droz J.P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // *BJU Int*. 2010. Vol. 106(4). P. 462–469. [PMC free article] [PubMed]
- Kilari D., Dale W., Mohile S.G. How we treat early systemic prostate cancer in older men // *J Geriatr Oncol*. 2014. Vol. 5(4). P. 337–342. [PubMed]
- Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы // *Онкоурология*. 2016. Т. 12(1). P. 63–68. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68 [Gafanov R.A. Gormonal'naja i himioterapija u bol'nyh gormonochuvstvitel'nyh rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkourologija*. 2016. T. 12(1). R. 63–68. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68 (in Russian)].
- Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы // *PMЖ*. 2016. № 8. С. 476–479 [Pavlov A.Ju., Gafanov R.A., Cybul'skij A.D., Fastovec S.V., Kravcov I.B. Sovremennaja strategija lekarstvennoj terapii metastaticheskogo i kastracionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy // *RMZh*. 2016. № 8. S. 476–479 (in Russian)].
- 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. [PubMed]
- Italiano A., Ortholan C., Oudard S. 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. [PubMed]
- Jha G.G., Anand V., Soubra A., Konety B.R. Challenges of managing elderly men with prostate cancer // *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. Vol. 11(6). P. 354–364. [PubMed]
- Berthold D.R., Pond G.R., Soban F., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F. 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. [PubMed]

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

Профилактика рецидивов острого цистита

К.м.н. Н.А. Нашивочникова, д.м.н. В.Н. Крупин

ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Цистит – одно из часто встречающихся в амбулаторной медицинской практике заболеваний, которым страдают женщины, как правило, репродуктивного возраста. На сегодняшний день, несмотря на огромный выбор фармакологических препаратов, актуальна проблема терапии острого цистита и других инфекций мочевыводящих путей. Продолжается поиск новых методов их лечения и профилактики, причем особое внимание уделяется фитотерапии. Для профилактики рецидивов цистита, согласно Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2010), широко рекомендуются препараты клюквы.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности биологически активной добавки Цистениум, содержащей экстракт плодов клюквы (*Vaccinium oxycoccos*), в профилактике рецидивов цистита.

Материал и методы: 62 пациентки были распределены на 2 группы. Клиническую группу составили 30 пациенток с рецидивом острого цистита, они получали противомикробную терапию с использованием Цистениума. В контрольной группе 32 пациентки получали только антибактериальную терапию. Результаты оценивали через 14 дней, 2 и 4 мес.

Результаты: показан положительный опыт использования Цистениума у 30 женщин с клиникой цистита. Получены данные о клинической и бактериологической эффективности препарата, а также об отсутствии значительных побочных эффектов.

Заключение: применение Цистениума целесообразно для профилактики рецидивов цистита после достигнутого клинического улучшения, а также для повышения эффективности курса начальной комплексной терапии острого цистита. Клиническая эффективность препарата составила 90%.

Ключевые слова: Цистениум, клюква, острый цистит, рецидив, лечение, профилактика.

Для цитирования: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н. Профилактика рецидивов острого цистита // РМЖ. 2017. № 8. С. 503–505.

ABSTRACT

Prevention of recurrence of acute cystitis

Nashivochnikova N.A., Krupin V.N.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Cystitis is one of the most common diseases in women, usually of reproductive age. Despite a wide selection of pharmacological drugs, the problem of treatment of acute cystitis and others urinary tract infections is very urgent today. There is a continuous search for the new methods of treatment and prevention of infections of the lower urinary tract, and a modern phytotherapy takes a special place in treating the pathology of the urinary tract. According to the European Association of Urology Guidelines (2010), the cranberry preparations are recommended for a widespread use to prevent the recurrence of cystitis.

The **aim** of this study was to evaluate the effectiveness of dietary supplement Cystenium, containing the extract of cranberry (*Vaccinium oxycoccos*), for the prevention of recurrence of cystitis.

Patients and methods. Two groups of patients were selected. The clinical group – 30 patients with relapse of acute cystitis, received antimicrobial treatment with the dietary supplement Cystenium. The control group consisted of 32 patients who received only antibacterial therapy. Results were evaluated after 14 days, 2 and 4 months.

Results. The positive experience of using the dietary supplement Cystenium in 30 women with a cystitis clinic is shown. Data were obtained on the clinical and bacteriological effectiveness of the preparation, and also on the absence of significant side effects.

A conclusion was made about the advisability of using the dietary supplement Cystenium to prevent of the recurrence of cystitis after achieving the clinical improvement, as well as to improve the effectiveness of the course of the initial complex therapy of acute cystitis. Clinical efficacy was 90%.

Key words: Cystenium, cranberry, acute cystitis, relapse, treatment, prevention.

For citation: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N. Prevention of recurrence of acute cystitis // RMJ. 2017. № 8. P. 503–505.

Введение

Цистит – изменение слизистой оболочки мочевого пузыря воспалительного характера, сопровождающееся нарушением его функции [1]. Актуальность проблемы заключается в распространенности острого цистита среди молодых сексуально активных женщин репродуктивного возраста, треть из которых в течение года имеет хотя бы один эпизод инфекции нижних мочевых путей, а у 10% он переходит в хроническую рецидивирующую форму [2].

В России за год регистрируется около 26–36 млн случаев острого цистита, что составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год [3]. Принято считать, что хронизация процесса имеет место более чем в трети слу-

чаев цистита, а рецидивы происходят уже в первые 3 мес. после излечения предшествующего эпизода [4].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2015) при лечении острого цистита основная роль отводится антибактериальным препаратам [5, 6].

С целью профилактики рецидивов, согласно Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2010), могут широко использоваться препараты клюквы. Однако обобщенные результаты 24 исследований с участием 4473 пациентов показали, что использование продуктов клюквы по сравнению с плацебо не приводит к до-

стоверному снижению частоты рецидивов инфекций мочевыводящих путей ни в целом, ни у больных отдельных категорий [7].

Тем не менее, как показывает данное исследование, существуют средства, способные уменьшать число рецидивов цистита. Один из препаратов клюквы, присутствующих на фармацевтическом рынке сегодня, – биологически активная добавка Цистениум (производства компании «Ак-вион», Россия), содержащая экстракт плодов *Vaccinium oxycoccos*, в т. ч. 36 мг проантоцианидинов, а также экстракт толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*), содержащий 8 мг арбутина, и 60 мг витамина С.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность Цистениума в комплексной противомикробной терапии рецидивирующего цистита у женщин.

Материал и методы

В исследование были включены 62 женщины в возрасте 18–42 лет, страдающие рецидивирующим циститом (2 и более рецидива за 6 мес.).

Критерии включения в исследование:

– верифицированный диагноз (рецидивирующий цистит);

– информированное согласие на участие в программе.

Критерии исключения из исследования:

– серьезные сопутствующие заболевания (тяжелые аллергические реакции или анамнестические сведения о тяжелых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, например об отеке Квинке; заболевания печени в активной стадии; почечная недостаточность по клиническим показателям; острые состояния; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к компонентам препарата; злокачественные новообразования);

– противопоказания к применению Цистениума;

– появление серьезного нежелательного явления;

– решение пациентки выбыть из программы;

– низкая (ниже 80%) приверженность пациентки лечению, выражающаяся в неприменении тестируемого препарата, или пропуск контрольных приемов у врача по неважным причинам.

Пациентки были разделены на 2 группы. Клиническую группу составили 30 пациенток с рецидивом цистита, которые получали комплексное лечение полными курсовыми дозами антимикробных препаратов (согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2015)) с использованием Цистениума. Исследуемый препарат принимался по 1 саше 1–2 р./сут во время еды в течение 14 дней. В контрольной группе 32 пациентки получали только антибактериальную терапию. Все они также получали фосфомицина трометамол по 3 г каждые 10 дней в течение 3 мес. Исследование продолжалось 12 мес. Оценка результатов проводилась через 14 дней, 2 и 4 мес. от начала лечения.

Результаты

Пациентки обеих групп отмечали значительное улучшение на контрольном приеме через 14 дней, уменьшение выраженности дизурии, болевого синдрома (табл. 1 и 2). В клинической группе, получавшей комплексную противомикробную терапию с использованием Цистениума, через 4 мес. от начала лечения признаки рецидива цистита отсутствовали у 27 женщин из 30. Несмотря на достигнутый положительный эффект, у 10 из 32 пациенток контрольной группы вновь была диагностирована клиника рецидива цистита.

Спустя 4 мес. после проведенного лечения результаты бактериологического исследования свидетельствовали о более высокой общей терапевтической эффективности комплексной противомикробной терапии, включающей Цистениум, в исследуемой группе – 90% в сравнении с контрольной группой – 68,8% (табл. 3 и 4).

Отмечена хорошая переносимость Цистениума, побочные реакции не наблюдались.

Обсуждение

Согласно результатам исследования, комплексное использование Цистениума для борьбы с рецидивами инфекции нижних мочевых путей повысило результативность стандартной антибактериальной терапии цистита. Спустя 4 мес. после проведенного лечения отмечена высокая общая эффективность комплексной терапии с применением препарата Цистениум, на 21,2% превышающая эффективность профилактики и лечения цистита без включения данного препарата.

Использование в комплексной противомикробной терапии препарата Цистениум обеспечивает дополнительный противовоспалительный и симптоматический эффект, который сохраняется и после прекращения активной антибактериальной терапии. Кроме того, Цистениум показал устойчивый противорецидивный эффект, о чем свидетельствует отсутствие клинических и лабораторных проявлений цистита через 4 мес. после проведенного лечения у 90% женщин клинической группы. Лишь у 3-х больных (10%), несмотря на достигнутый в ходе лечения положительный эффект, было отмечено повторное развитие клинической картины цистита, тогда как в контрольной группе рецидив заболевания диагностирован в те же сроки у 10 пациенток (31,2%).

По-видимому, эффективность препарата Цистениум обусловлена противовоспалительным, спазмолитическим и ди-

Таблица 1. Динамика жалоб у пациенток клинической группы (n=30)

Жалобы	До лечения	Через 14 дней после начала лечения	Через 2 мес. наблюдения	Через 4 мес. наблюдения
Учащенное мочеиспускание	28 (93,3%)	–	2 (6,6%)	2 (6,6%)
Рези при мочеиспускании	30 (100%)	–	2 (6,6%)	2 (6,6%)
Макрогематурия	9 (30%)	–	–	–
Всего	30 (100%)	–	2 (6,6%)	2 (6,6%)

Таблица 2. Динамика жалоб у пациенток контрольной группы (n=32)

Жалобы	До лечения	Через 14 дней после начала лечения	Через 2 мес. наблюдения	Через 4 мес. наблюдения
Учащенное мочеиспускание	27 (84,4%)	1 (3,1%)	6 (18,7%)	6 (18,7%)
Рези при мочеиспускании	29 (90,6%)	–	8 (25%)	8 (25%)
Макрогематурия	11 (34,4%)	–	2 (6,2%)	2 (6,2%)
Всего	32 (100%)	1 (3,1%)	8 (25%)	8 (25%)

Таблица 3. Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток клинической группы (n=30)

Возбудитель	До лечения	Через 14 дней после начала лечения	Через 2 мес. наблюдения	Через 4 мес. наблюдения
<i>Escherichia coli</i>	25 (83%)	—	1 (3,3%)	1 (3,3%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4 (13,3%)	—	—	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (16,7%)	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (30%)	—	—	1 (3,3%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (13,3%)	—	—	—
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Всего	30 (100%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	3 (10%)

уретическим действием, что делает целесообразным его применение в целях профилактики рецидивов цистита после достигнутого клинического улучшения, а также повышения результативности курса начальной комплексной терапии.

Выводы

1. Выявлена высокая терапевтическая эффективность Цистениума в комплексной противомикробной терапии рецидивирующего цистита: 90% в исследуемой группе против 68,8% в контрольной.

Таблица 4. Мониторинг бактериологического посева мочи пациенток контрольной группы (n=32)

Возбудитель	До лечения	Через 14 дней после начала лечения	Через 2 мес. наблюдения	Через 4 мес. наблюдения
<i>Escherichia coli</i>	27 (84,4%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	3 (9,4%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (9,4%)	—	2 (6,2%)	2 (6,2%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (12,5%)	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (21,9%)	—	2 (6,2%)	2 (6,2%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (12,5%)	—	2 (6,2%)	2 (6,2%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
Всего	32 (100%)	2 (6,2%)	8 (25%)	10 (31,2%)

2. Высокая клиническая и антибактериальная эффективность Цистениума позволяет рекомендовать его для применения в начальной комплексной терапии острого цистита.

3. Доказанная эффективность Цистениума подтверждает целесообразность его широкого использования для профилактики хронического цистита после достигнутого клинического улучшения.

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

CYSTENIUM
ЦИСТЕНИУМ®



ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИСТИТА

Компоненты



Предупреждают развитие рецидивов цистита¹.



Не вызывают резистентности бактерий, поэтому будут эффективны при каждом приеме¹.



Быстро действуют благодаря жидкой форме приема (напиток с приятным вкусом).



Может применяться в комплексной терапии совместно с антибиотиками.



¹ Grabe M., Bjerkund-Johansen T. E., Botto H. et al. Guidelines on Urological Infections. European Urological Association Guidelines on CD-ROM. – 2010.

cystenium.ru

АКВИОН
PHARMACEUTICALS

Реклама. СГР № RU.77.99.11.003.E.010283.11.15 от 20.11.2015 г.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке

Д.м.н. А.И. Неймарк¹, Д.м.н. Б. А. Неймарк¹, Д.м.н. А.В. Давыдов¹, к.м.н. Н.А. Ноздрачев¹,
Д.В. Борисенко¹, Д.О. Архипов¹, к.м.н. О.Г. Борисова², Н.А. Семенова²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский ГМУ» МЗ РФ, Барнаул

²Клиника «Мать и дитя», Барнаул

РЕЗЮМЕ

В настоящее время нарушениям отцовского генома уделяется все большее внимание в репродуктивной медицине. Особенно актуальна оценка дополнительных параметров эякулята, в частности фрагментации ДНК сперматозоидов.

Цель исследования: определить диагностическую ценность дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязь с показателями спермограммы, а также определить влияние оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы: в исследование включено 60 человек с бесплодием в браке и левосторонним варикоцеле II степени. После проведенного обследования все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармар. Пациенты 1-й группы в послеоперационном периоде спермопротективную терапию не получали. Пациентам 2-й группы с 1-го дня после операции назначен препарат Андродоз по 2 драже 2 р./сут в течение 6 мес. Оценка спермограммы и дополнительных спермальных тестов проводилась до операции и через 6 мес. после операции.

Результаты и обсуждение: в ходе исследования отмечен, наряду с нарушением основных показателей спермограммы (по рекомендациям ВОЗ, 2010), повышенный уровень фрагментации ДНК. Оперативное лечение по поводу варикоцеле может приводить к улучшению состояния ДНК сперматозоидов, что позволяет увеличить шанс зачатия либо улучшить прогноз при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Оперативное лечение в комбинации с препаратом Андродоз оказало наиболее положительное влияние на основные показатели спермограммы и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Заключение: наша работа показала целесообразность использования дополнительных спермальных тестов, в частности определения уровня фрагментации ДНК, при обследовании мужчин с нарушениями фертильности. Оценивать уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у больных с варикоцеле необходимо даже при нормозооспермии (по рекомендации ВОЗ, 2010), что позволит более полно оценивать способность к зачатию у данной категории пациентов.

Ключевые слова: варикоцеле, бесплодие, спермограмма, фрагментация ДНК сперматозоидов, Андродоз, репродуктивная медицина, спермальные тесты, эякулят, спермопротективная терапия, варикоцелэктомия.

Для цитирования: Неймарк А.И., Неймарк Б. А., Давыдов А.В. и др. Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке // РМЖ. 2017. № 8. С. 506–510.

ABSTRACT

Methods of correcting the fragmentation of sperm DNA in combination with varicocele in men with infertility in marriage

Neimark A.I.¹, Neimark B.A.¹, Davydov A.V.¹, Nozdrachev N.A.¹, Borisenko D.V.¹, Arkhipov D.O.¹, Borisova O.G.², Semenova N.A.²

¹Altai State Medical University, Barnaul

²«Mother and Child» Clinic, Barnaul

At present, violations of the paternal genome are receiving increasing attention in reproductive medicine. It is especially important to evaluate the additional parameters of the ejaculate, in particular, fragmentation of the sperm DNA.

The aim of the study was to determine the diagnostic value of additional sperm tests in men with fertility disorders in varicocele, their relationship to spermogram parameters, and to determine the effect of surgical treatment on the level of fragmentation of sperm DNA.

Patients and methods: The study included 60 people with infertility in marriage and left-sided varicocele of the second degree. After the examination, all patients underwent varicocelectomy using the Marmar technique. Patients of group 1, in the postoperative period did not receive spermoprotective therapy. Patients of group 2, were prescribed the drug Androdoz - 2 drops 2 times a day for 6 months beginning from 1 day after the operation. Evaluation of the spermogram and additional seminal tests were performed before the operation and 6 months after the operation.

Results and discussion: In our study we noted a violation of the main spermogram values (according to WHO 2010), along with an increased level of DNA fragmentation. Surgical treatment of varicocele can improve the state of sperm DNA, which increases the chance of conception, or improves prognosis in conducting the assisted reproductive technologies. Surgical treatment in combination with Androdoz had the most positive effect on the results of the main indicators of the spermogram and the level of fragmentation of the sperm DNA.

Conclusion: Our study showed the reasonability of using additional sperm tests, in particular the determination of the level of DNA fragmentation, when examining men with impaired fertility. It is necessary to assess the level of fragmentation of sperm DNA in patients with varicocele even with normozoospermia (according to WHO 2010), which will allow a fuller evaluation of the ability to conceive in this category of patients.

Key words: varicocele, infertility, spermogram, fragmentation of sperm DNA, Androdoz, reproductive medicine, seminal tests, ejaculate, spermoprotective therapy, varicocelectomy.

For citation: Neimark A.I., Neimark B.A., Davydov A.V. et al. Methods of correcting the fragmentation of sperm DNA in combination with varicocele in men with infertility in marriage // RMJ. 2017. № 8. P. 506–510.

В настоящее время около 15–20% всех наступивших беременностей заканчиваются неудачно – это либо неразвивающаяся беременность, либо невынашивание [1, 2].

К основным причинам привычного невынашивания беременности (ПНБ) на сегодняшний день со стороны женского здоровья относят: инфекции мочеполовой системы, нарушения гемостаза (предрасположенность к тромбофилиям, нарушения фоллатного цикла и др.), антифосфолипидный синдром, совпадения в системе HLA (II класса), хромосомные анеуплоидии [3, 4]. В то же время остается невыясненной роль мужского фактора в ПНБ. До недавнего времени считалось, что у мужчин необходимо лечение только инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Рекомендовалось добиться эрадикации возбудителей инфекций, в т. ч. передающихся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы и т. д.). Однако в настоящее время выяснены новые обстоятельства, ввиду которых причиной невынашивания стали считать и мужской фактор, который может быть связан с такими генетическими изменениями, как генные мутации, микроделеции, анеуплоидии, повреждения ДНК и нарушения компактизации хроматина. Потому в репродуктивной медицине уделяется все большее внимание нарушениям отцовского генома. Основной причиной нарушения отцовского генома считают оксидативный стресс, который служит ведущим патофизиологическим механизмом патоспермии при варикоцеле. Варикоцеле, в свою очередь, является одним из самых распространенных заболеваний среди мужчин молодого фертильного возраста и в среднем развивается в 15% случаев [5]. При этом статистически доказано, что 40% пациентов с варикоцеле имеют нарушения фертильности, а среди бесплодных мужчин заболевание определяется у 80% пациентов [6]. По разным данным, взаимосвязь варикоцеле с показателями спермограммы может быть различной. В одних случаях варикоцеле не влияет на оплодотворяющую способность эякулята, в других – прослеживаются значительное изменение спермограммы и нарушение фертильности. Несмотря на то что многие авторы считают влияние хирургического метода лечения варикоцеле на параметры спермограммы положительным, вопрос об истинном эффекте варикоцелэктомии на выраженность оксидативного стресса остается открытым. Некоторые исследования показали, что число зачатий после операции сопоставимо с таковым без лечения [7].

Использование классического, рекомендованного в 2010 г. ВОЗ [8] анализа спермы не всегда позволяет выявить ультраструктурные изменения сперматозоидов, обуславливающие нарушения эмбрионального развития [9, 10]. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется оценке дополнительных параметров эякулята, в частности фрагментации ДНК сперматозоидов. Фрагментация ДНК сперматозоидов – нарушение целостности ДНК, связанное с патологической упаковкой хроматина или дефицита протамина, оказывающее негативное влия-

ние на репродуктивные исходы при естественном зачатии или в программах вспомогательных репродуктивных технологий. У бесплодных мужчин выявляется высокий процент сперматозоидов с нарушением целостности ДНК – более 30%, у здоровых фертильных мужчин – менее 15%. Таким образом, повышенный уровень фрагментации ДНК приводит к уменьшению мужского фертильного потенциала, низкой частоте наступления беременности, а также репродуктивным потерям, что продемонстрировано в исследовании канадских авторов в 2014 г. [11–13]. Группой иранских ученых исследовалось влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на ПНБ. Сперма мужчин в парах с ПНБ имела более высокий уровень фрагментации ДНК, что указывает на возможную связь между идиопатическими репродуктивными потерями и фрагментацией ДНК сперматозоидов [14].

Все вышеперечисленное несомненно определяет высокую актуальность проблемы фрагментации ДНК и обуславливает необходимость ее изучения. Коррекция свойств сперматозоидов, влияющих на генетический материал, необходима и крайне важна. Можно предположить, что рациональным будет применение препаратов, которые обладают антиоксидантным действием.

Целью нашего исследования стало определение диагностической ценности дополнительных спермальных тестов у мужчин с нарушениями фертильности при варикоцеле, их взаимосвязи с показателями спермограммы, а также влияния оперативного метода лечения на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 60 мужчин, проживающих в г. Барнауле, которые обратились с жалобой на невозможность зачатия в браке в течение 1–7 лет, (в среднем $3 \pm 1,5$ года). Возраст испытуемых составлял 22–35 лет (средний возраст – 28,57 года). Женский фактор бесплодия в браке был исключен при гинекологическом обследовании половых партнерш. У пациентов, помимо основной жалобы, было диагностировано левостороннее варикоцеле II степени. Другие состояния, влияющие на показатели эякулята, были исключены:

- оперативные вмешательства в области простаты и мочевого пузыря в анамнезе;
- органические изменения тестикул (крипторхизм, гипоплазия);
- нарушение гормонального статуса;
- повышение уровня аспартат-аминотрансферазы (АсАт);
- мочевиная инфекция;
- неврологические и психические заболевания;
- прием антибактериальных, противовоспалительных средств;
- лейкоспермия;
- повышенный уровень общего ПСА более 4 нг/мл;
- пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование всех пациентов включало: сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку гормонального и инфекционного статуса, (ПЦР мазка из уретры), УЗИ органов мошонки, трансректальное УЗИ простаты, консультацию генетика, анализ крови на АсАт, спермограмму.

Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 [8].

Мужчины перед сдачей спермы для анализа воздерживались от половых контактов, бани, сауны, употребления алкоголя, приема лекарственных препаратов в течение 2–5 (в среднем 3-х) дней. Способом получения спермы для анализа была мастурбация. Дополнительно определялись фрагментация ДНК сперматозоидов методом хроматиновой дисперсии и уровень антиспермальных антител класса IgG методом прямого SpermMar-теста.

Таблица 1. Гормональный профиль пациентов исследуемых групп до и после лечения

Показатель	Нормальное значение	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До операции	После операции	До операции	После операции + Андродоз
Общий тестостерон, нмоль/л	8–38	26,5±1,6	28,1±2,2	26,5±2,6	27,2±2,2
ЛГ, МЕД/мл	4–11	6,8±0,3	7,1±0,6	7,3±0,6	7,2±0,7
ФСГ, МЕД/мл	1,5–12,4	7,2±0,4	7,2±0,5	6,7±0,4	6,4±0,3
Пролактин, МЕД/мл	58–475	335±11,3	347±12,4	322±11,6	315±12,2
Эстрадиол, пг/мл	15–71	35±2,6	36±2,1	43±5,6	37±5,2
ТТГ, мкМЕ/мл	0,4–4,0	2,5±0,03	2,5±0,04	2,3±0,03	2,2±0,04

После проведенного обследования все пациенты подвергались варикоцелэктомии по методике Мармар. Пациенты 1-й группы в послеоперационном периоде спермопротективную терапию не получали. Пациентам 2-й группы с 1-го дня после операции назначен препарат Андродоз по 2 драже 2 р./сут в течение 6 мес. Оценка спермограммы и дополнительных спермальных тестов проводилась до операции и через 6 мес. после операции.

Препарат Андродоз представляет собой сбалансированную комбинацию 9 активных веществ (аргинин, карнитин, коэнзим Q, карнозин, селен, глицирризиновая кислота, цинк, витамин E, витамин A), способных повышать качество эякулята путем воздействия на различные звенья патогенеза нарушений фертильности. Компоненты препарата способствуют улучшению микроциркуляции, опосредованно стимулируют выделение тестостерона, оказывают детоксифицирующее, антигипоксическое, репаративное, мощное антиоксидантное действие, нормализуют липидный и углеводный обмен, способны тормозить апоптоз, защищать клетки репродуктивной системы человека от повреждающего действия, что приводит к активизации сперматогенеза.

Результаты исследований обработаны общепринятыми методами. Проводился расчет числовых характеристик клиничко-лабораторных показателей: среднего и его стандартной ошибки (для количественных нормально распределенных признаков); медианы и интерквартильных интервалов (для количественных показателей с отличным от нормального видом распределения); относительных частот (для качественных данных). Оценка значимости различий средних значений в независимых выборках определялась с использованием t-критерия Стьюдента (для количественных признаков при нормальном распределении данных и равенстве дисперсий), непараметрических критериев Манна – Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова – Смирнова (для количественных показателей при распределении, отличным от нормального, или различных дисперсиях), относительных частот по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков). Раз-

Таблица 2. Показатели эякулята пациентов с варикоцеле в исследуемых группах до и после операции

Показатель	Нормальное значение (рек. ВОЗ, 2010)	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До операции	После операции	До операции	После операции + Андродоз
Объем эякулята, мл	>1,5	2,3±0,22	2,6±0,24	2,3±0,23	4,0±0,21**
Вязкость эякулята, мм	<0,5 см	0,2±0,03	0,2±0,02	0,3±0,01	0,3±0,02
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	>15	49,5±2,8	66,5±2,4	42,6±2,5	81,6±2,7*,**
Жизнеспособность, %	>58	72,5±2,1	82,8±2,4	65,3±2,2	89,8±2,6*
Общая подвижность, %	>40	32,4±2,7	43,7±2,9	31,7±2,9	65,3±2,8*,**
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, %	>4	32±2,8	36,7±3,2	30,1±2,4	47,6±2,9*,**
Концентрация лейкоцитов, млн/мл	0-1	1±0,02	1±0,01	1±0,03	1±0,01

Здесь и далее: *статистически значимые различия до и после лечения ($p<0,05$), **статистически значимые различия между группами ($p<0,05$)

Таблица 3. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов до и после операции в исследуемых группах

Показатель	Нормальное значение	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До операции	После операции	До операции	После операции + Андродоз
Уровень фрагментации ДНК, %	0–15 – вариант нормы; 15–30 – промежуточные значения; >30% – патология	31±2,7	21±2,8*	34±2,9	11±3,1*,**

ницу между средними значениями показателей считали значимой при $p < 0,05$.

Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратичным отклонением (s) в формате $M \pm s$. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих приблизительно нормального распределения, описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили) (О.Ю. Реброва. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica).

Результаты

У пациентов обеих групп нарушений гормонального профиля (табл. 1), структурных изменений органов мошонки (помимо левостороннего варикоцеле), предстательной железы не выявлено.

До операции у пациентов обеих групп объем, вязкость, количество сперматозоидов, доля живых сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией были в пределах референсных значений (табл. 2). Доля подвижных сперматозоидов в обеих группах до операции была ниже референсных значений (по рекомендациям ВОЗ, 2010) [8]. Во 2-й группе после операции, с последующим назначением препарата Андродоз, отмечено статистически значимое повышение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, подвижности, доли живых и морфологически нормальных сперматозоидов. У пациентов 1-й группы статисти-

чески значимых изменений в течение полугода после операции не произошло, хотя и отмечена тенденция к увеличению подвижности сперматозоидов.

В обеих группах до операции уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был за пределами нормальных значений. Во 2-й группе после проведенной операции с последующим назначением препарата Андродоз наблюдалось достоверное снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов до референсных значений. В 1-й группе после операции, без назначения препарата Андродоз отмечено снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов до промежуточных значений (табл. 3).

Обсуждение

Несомненно, варикоцеле негативно влияет на репродуктивные показатели спермограммы в сравнении со здоровыми фертильными мужчинами [15]. На основании полученных результатов мы убедились, что в большинстве случаев ориентироваться в полной мере на нормы ВОЗ, 2010, при исследовании способности у мужчин с варикоцеле к зачатию нерационально. Во многих исследованиях наблюдается любопытная ситуация. Сперма пациентов с варикоцеле имеет высокое повреждение ДНК не только у мужчин с аномальными значениями спермограммы, но и у мужчин с нормоспермией [16]. В нашем исследовании мы отметили, наряду с нарушением основных показателей спермограммы (по рекомендациям ВОЗ, 2010), повышенный уровень фрагментации ДНК. Поэтому использование дополнительных спер-

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



АНДРОДОЗ —
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ
КОМПЛЕКС ДЛЯ
УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ
ФЕРТИЛЬНОСТИ

STADA

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 (813) 278-80-88, факс: +7 (813) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.005057.06.14 от 30.06.2014 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

мальных тестов, в частности определения уровня фрагментации ДНК, является оправданным.

Также можно выделить взаимосвязь подвижности сперматозоидов с уровнем фрагментации ДНК. В исследовании, где на сперматозоиды воздействовали перекисью водорода и альфа-облучением, уровень фрагментации ДНК был значительным. Но надо отметить, что подвижные сперматозоиды имели интактную ДНК [17]. В нашей работе прослеживается аналогичная ситуация. Чем ниже уровень фрагментации ДНК, тем выше доля подвижных сперматозоидов. Этот параметр может быть маркером повреждения ДНК. В нашем исследовании операция по поводу варикоцеле в комбинации с терапией препаратом Андродоз оказала более положительное влияние на основные показатели спермограммы и уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Выводы

1. Необходимо оценивать уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у больных с варикоцеле даже при нормозооспермии (по рекомендациям ВОЗ, 2010), что позволяет более полно оценивать способность к зачатию у данной категории пациентов.

2. Оперативное лечение по поводу варикоцеле может приводить к улучшению состояния ДНК сперматозоидов, что позволяет увеличить шанс зачатия либо улучшить прогноз при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

3. Применение препарата Андродоз позволяет более значительно улучшить параметры эякулята, в т. ч. уровень фрагментации ДНК сперматозоидов.

Литература

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. 2010, МИА. 986 с. [Sidel'nikova V.M., Suhikh G.T. Nevynashivanie beremennosti: Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. 2010, MIA. 986 s. (in Russian)].
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 304 с. [Sidel'nikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti. M.: Triada-H, 2002. 304 s. (in Russian)].
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии // Фарматека. 2004. № 1 (80). С. 5–6 [Tihomirov A.L., Lubnin D.M. Privychnoe nevynashivanie beremennosti: prichiny, diagnostika i sovremennye podhody k terapii // Farmateka. 2004. № 1 (80). S. 5–6 (in Russian)].
4. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома в клинике невынашивания беременности // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. 1999. № 2. С. 40–45 [Agadzhanova A.A. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju antifosfolipidnogo sindroma v klinike nevynashivaniya beremennosti // Vestnik Ros. assoc. akush.-gin. 1999. № 2. S. 40–45 (in Russian)].
5. Agarwal A., Hamada A., Esteves S.C. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1 // Nat Rev Urol. 2012. Vol. 9. № 12. P. 678–690.
6. Деревянко Т.И., Панченко И.А., Ефименко А.П. и др. Варикоцеле: оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции // Курортная медицина. 2014. № 4. С. 47–53 [Derevjanko T.I., Panchenko I.A., Efimenko A.P. et al. Varikocel: optimal'nyj lechenno-diagnosticheskij podhod i medicinskaja reabilitacija reproduktivnoj funkcii // Kurortnaja medicina. 2014. № 4. S. 47–53 (in Russian)].

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

Хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей: эволюция концепции

Д.Э. Елисеев¹, профессор Б.Я. Алексеев^{1,2}, к.м.н. А.А. Качмазов¹

¹НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва

²Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО МГУП, Москва

РЕЗЮМЕ

Пузырно-влагалищный свищ является одним из самых значительных и печальных осложнений в гинекологии и онкогинекологии. Пузырно-влагалищный свищ – это патологическое сообщение между мочевым пузырем и влагалищем. Начиная с VII в. хирургические методы лечения пузырно-влагалищных свищей продолжают развиваться. Существует 3 хирургических доступа для лечения пузырно-влагалищных свищей: трансвезикальный, трансабдоминальный и трансвагинальный. В статье представлен обзор хирургических методик лечения пузырно-влагалищных свищей и их эволюция от метода освежения до метода расщепления. Особое внимание уделено лечению сложных пузырно-влагалищных свищей – образованных после облучения или как осложнение злокачественного новообразования, а также рецидивирующих свищей и свищей большого размера. В этих случаях стандартные трансвагинальные или трансабдоминальные методы должны быть модифицированы. Описано множество приемов интерпозиции тканей для обеспечения дополнительного слоя при ушивании и повышения качества реконструкции. Идеальной методикой хирургического лечения пузырно-влагалищных свищей считается та, при которой достигается наиболее быстрый и лучший результат, с минимально инвазивным подходом. Новые методики, такие как лапароскопия и роботизированная хирургия, помогают уменьшить травматичность по сравнению с открытым абдоминальным доступом.

Ключевые слова: пузырно-влагалищный свищ, влагалищный доступ, абдоминальный доступ, фистулопластика, интерпозиция лоскутов.

Для цитирования: Елисеев Д.Э., Алексеев Б.Я., Качмазов А.А. Хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей: эволюция концепции // РМЖ. 2017. № 8. С. 510–514.

ABSTRACT

Surgical treatment of vesicovaginal fistulas: Evolution of the concept

Eliseev D.E.¹, Alekseev B.Ya.^{1,2}, Kachmazov A.A.¹¹Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - a branch of the Federal Medical University «National Medical Research Radiological Center»²Physicians' Continuing Education Institute of Moscow State University of Food Production

Vesicovaginal fistula is one of the most significant and distressing complications in gynecology and oncogynecology. A vesicovaginal fistula is an abnormal communication between the bladder and vagina. Since the seventeenth century surgical methods for treating vesicovaginal fistulas have been continued to develop. There are three surgical approaches for the treatment of vesicovaginal fistulas: transvesical, transabdominal and transvaginal. The article presents an overview of surgical methods of treating and their evolution from the method of refreshment to the method of splitting. Special attention is paid to the treatment of complicated vesicovaginal fistulas. Complex vesicovaginal fistulas include those associated with prior irradiation or malignancy, recurrent fistulas, fistulas with large size. In these cases the standard transvaginal or transabdominal techniques must be modified. Many techniques of tissue interposition have been described. These provide an additional layer when suturing and improve the quality of the reconstruction. The ideal technique for surgical treatment of vesicovaginal fistulas is the one that ensures the best results with a minimal invasion. New techniques, such as laparoscopy or robotic surgery, can reduce the surgical abdominal injuries.

Key words: vesicovaginal fistula, vaginal approach, abdominal approach, fistuloplasty, interposition of flaps.**For citation:** Eliseev D.E., Alekseev B.Ya., Kachmazov A.A. Surgical treatment of vesicovaginal fistulas: Evolution of the concept // RMJ. 2017. № 8. P. 510–514.

Пузырно-влагалищные свищи остаются серьезной проблемой урогинекологии, имеющей огромное медико-социальное значение. За последние 30–40 лет значительно уменьшилось количество «акушерских» свищей, но увеличилась доля травматических «гинекологических» и постлучевых свищей. Это обусловлено тем, что гистерэктомия, выполняемая по поводу доброкачественной и онкологической патологии матки и придатков, остается одной из наиболее распространенных «больших» гинекологических операций во всем мире, а лучевая терапия входит в схемы комбинированного лечения рака тела и шейки матки, в последнем случае, кроме того, используется и как самостоятельный метод лечения. Поэтому вопросы хирургического лечения пузырно-влагалищных свищей не теряют своей актуальности на протяжении многих десятилетий.

Как писал А.М. Мажбиц, «прежде чем перейти к описанию различных методов лечения мочеполювых свищей, необходимо вспомнить о тех больных, у которых свищи заживают самопроизвольно» [1]. Поступим так и мы.

Результаты консервативного лечения пузырно-влагалищных свищей, по мнению Д.В. Кана, весьма скромны [2]. По данным M.P. Rutman et al., около 10% небольших пузырно-влагалищных свищей заживают спонтанно на фоне длительного дренирования мочевого пузыря катетером Foley [3]. O. Singh et al. наблюдали самопроизвольное закрытие пузырно-влагалищного свища у 8% больных (у 3 из 37) [4]. По данным P. Hilton, анализировавшего опыт лечения мочеполювых свищей у 348 женщин в клиниках Великобритании в период с 1986 по 2010 г., пузырно-влагалищные свищи составили 73,6%, уретровлагалищные – 10,9%, мочеточниково-влагалищные – 6,0%, другие – 9,5%. У 24 из 348 пациенток (6,9%) отмечено спонтанное закрытие свища на фоне дренирования мочевого пузыря или стентирования мочеточника (7 пациенток). Все эти пациентки имели свищи гинекологической (19 пациенток), акушерской (4 пациентки) или смешанной (1 пациентка) этиологии. Из 36 пациенток с лучевыми свищами ни у одной не наблюдалось самопроизвольного закрытия свища [5]. Низкую вероятность спонтанного закрытия лучевых свищей P. Hilton связывает с нарушением кровоснабжения в тканях вследствие лучевого эндартериита [5].

Учитывая низкую эффективность консервативного лечения, надо признать хирургический метод основным в лечении пузырно-влагалищных свищей. Главная цель операции у больных с пузырно-влагалищными свищами – восстановление мочеиспускания естественным путем [6]. Снова говоря словами А.М. Мажбица, «хирургия мочеполювых фистул у женщин – это, собственно говоря, история вопроса о свищах» [7]. Первым врачом, предложившим в 1663 г. оперативное лечение пузырно-влагалищных свищей освежением краев свища и наложением обвивного шва, был Hendrik Von Roonhuysen [8]. Первого успешного заживления свища этим методом добился Johann Fatio в 1675 г. [9, 10]. J.M. Sims в 1852 г. опубликовал свой классический труд о лечении пузырно-влагалищных свищей трансвагинальным доступом. Методика заключалась в простом освежении краев свища и их сшивании. Использование влагалищных зеркал и серебряных нитей, выполнение операций в коленно-локтевом положении и на боку, дренирование мочевого пузыря после операции обеспечили улучшение результатов хирургического лечения пузырно-влагалищных свищей [10, 11]. В 1858 г. Bozeman, ученик Sims'a, привез метод широкого освежения в Париж, где он был назван американским методом и без промедления вошел в практику [12]. G. Simon усовершенствовал влагалищные зеркала, что позволило отказаться от коленно-локтевого и бокового положения пациентки, которые были сопряжены с определенными неудобствами для наркоза [13]. J. Krenar писал: «Однако уже Simon понимает, что пузырно-влагалищный свищ не есть только отверстие, скорее, канал с двумя устьями – пузырным и влагалищным, – и подчеркивает, что раневая площадь должна быть в достаточном размере в тесном контакте по всей поверхности освеженного канала» [13]. Позже, в 1905 г., A. Doderlein и B. Krönig так отзывались о методе освежения: «Однако весь этот метод окровавливания не пользуется больше расположением; в особенности при больших дефектах следовало бы от него отстать, ибо вследствие увеличения отверстия возможность соединить свищевые края швом все уменьшается... Но здесь еще другое обстоятельство иногда оказывается неприятной помехой, а именно осложнение со стороны мочеточников... Если их не заметить при освежении и не принять особых мер предосторожности, неизбежным последствием является то, что их отверстия

зашивают либо же впадают в саму рану и мешают заживлению» [14]. На смену методу освежения (окровавливания), дающему значительный процент неудач, пришел метод расщепления (расслоения), предложенный М. Collis в 1857 г. [15]. При данной методике после иссечения краев свища стенка мочевого пузыря и передняя стенка влагалища разделяются и обе ушиваются раздельно. В 1864 г. об этой методике пишет Dubu  [12]. В России во второй половине XIX в. метод применялся Оберманом, Шимановским, Гептнером, Феноменовым [7]. В 1983 г. К. Schuchardt для улучшения экспозиции свища при влагалищном доступе предложил параректальный разрез [16].

Несмотря на хорошие результаты влагалищных операций, выполненных методом расщепления, оставался целый ряд свищей, которые «недоступны этому оперативному методу, потому что дефект слишком велик, края его со стороны влагалища недостаточно достижимы и слишком мало ткани для прямого соединения» [14]. Для лечения таких свищей в 1881–1890 гг. F. Trendelenburg разработал чреспузырный надлонный доступ [17]. Он предлагал мочевой пузырь дренировать цистостомическим дренажем. Как писали А. Doderlein и В. Krönig: «Trendelenburg хвалил в своем способе ту выгоду, что им гораздо лучше, нежели при влагалищных методах, устраняются осложнения со стороны мочеточников» [14]. Хотя F. Trendelenburg выполнял фистулопластику методом освежения, Ж.Л. Фор в 1933 г. писал о чреспузырном доступе: «Здесь лучше всего, как, впрочем, и при операции со стороны влагалища, произвести расслоение перегородки».

Необходимо упомянуть, что ряд авторов предложили для прекращения выделения мочи из влагалища при пузырно-влагалищных свищах применять нефизиологические операции. Такие операции – эпизиоррафия, кольпоклеизис – заключались в облитерации влагалища [1, 7]. Нефизиологические операции лишали женщину возможности вести половую жизнь и применялись только в крайних случаях. В тех случаях, когда уретра и шейка мочевого пузыря полностью разрушены, Backer-Brouwn, Maisonneuve, Roze предлагали выполнять эпизиоррафию (освежение и сшивание половых губ наглухо) с предварительным созданием прямокишечно-влагалищного свища, формируя у больных трансанальное мочеиспускание. Высокий риск инфицирования мочевых путей кишечной флорой препятствовал широкому распространению таких операций [1, 7]. В настоящее время эпизиоррафия может быть выполнена пациенткам с инкурабельными комбинированными пузырно-влагалищно-прямокишечными свищами при наличии колостомы.

Таким образом, принципы оперативного лечения пузырно-влагалищных свищей были разработаны более 100 лет назад Sims'ом, Collis'ом и Trendelenburg'ом. Независимо от выбранного доступа, хирургические принципы лечения свищей остаются в сущности неизменными и в наши дни: иссечение рубцовой ткани свища, расщепление пузырно-влагалищной перегородки с широкой мобилизацией тканей, раздельное ушивание мочевого пузыря и влагалища без натяжения тканей, длительное дренирование мочевого пузыря после операции [18, 19].

Дальнейшее развитие хирургии пузырно-влагалищных свищей шло по пути совершенствования метода расщепления. Д.Н. Атабеков предложил для наибольшей мобилизации мочевого пузыря применять якоробразный разрез, а при повреждении сфинктера мочевого пузыря – кресто-

образный [20, 21]. Н. F th в 1930 г. описал методику фистулопластики при малых и средних пузырно-влагалищных свищах, при которой после окаймляющего свищ разреза слизистой оболочки влагалища образовавшаяся манжетка из рубцовой ткани не иссекалась, а вворачивалась в мочевой пузырь [22]. Преимуществом данной методики было снижение риска травмы мочеточников, когда последние находятся вблизи от края свища [6]. В 1942 г. W. Latzko описал методику высокого парциального кольпоклеизиса в лечении высоких постгистерэктомических свищей [23]. После удаления слизистой оболочки влагалища вокруг свища производят сшивание передней и задней стенок влагалища, закрывают дефект в мочевом пузыре задней стенкой влагалища. Собственно свищ не ушивают. По мнению Н.А. Hirsh, S.R. Kaser, F.A. Ikle, методика W. Latzko имеет следующие преимущества: дефект может быть ушит без натяжения, отсутствует риск повреждения мочеточника, временное перерастяжение мочевого пузыря в послеоперационном периоде не влияет на результаты операции, эффективность операции высока даже при неудачных предыдущих хирургических вмешательствах [24]. Отрицательной стороной данной методики является возможное укорочение влагалища [3]. Однако эффективность операции Latzko 93% и 95% была зарегистрирована в двух сериях из 43 и 20 пациенток соответственно без жалоб с их стороны на существенное укорочение влагалища или другие сексуальные дисфункции [25, 26]. О.Б. Лоран модифицировал методику Latzko. Суть предложенной методики, названной «косым кольпоклеизисом», заключается в том, что после иссечения рубцов в зоне свища и широкой мобилизации тканей влагалища и мочевого пузыря появляется возможность наложить швы на дефект стенки мочевого пузыря, а затем в косом направлении соединить переднюю и заднюю стенку влагалища. По данным О.Б. Лорана и соавт., эффективность косого кольпоклеизиса составила 81% [6, 19, 27].

В 50-х годах XX в. V. O'Conor и J. Sokol разработали и популяризировали абдоминальный доступ для фистулопластики. При этом они подчеркивали важность отбора пациенток для каждой операции [28, 29]. Техника фистулопластики O'Conor основана на полном рассечении мочевого пузыря до свища и широким отделением мочевого пузыря от влагалища. В оригинальном описании операция выполняется экстраперитонеально, но трансперитонеальный доступ иногда бывает необходим [28, 29, 10]. Трансперитонеальный абдоминальный доступ показан при локализации свища вблизи устья мочеточника, стенозе влагалища, больших размерах свища, комбинированных пузырно-мочеточниково-влагалищных свищах, снижении емкости мочевого пузыря и необходимости выполнения аугментационной цистопластики.

Открытие в конце XIX в. рентгеновских лучей и явления радиоактивности стало привлекательной альтернативой хирургическим методам лечения больных с распространенными формами рака шейки матки (РШМ) [30]. Эра лучевой терапии РШМ началась в 1903 г., когда M. Cleaves сообщила о первом опыте применения радия для аппликации на опухоль у двух больных РШМ [30–32]. И уже в 1913 г., как писали П. Вернер и Ю. Зеделер, «на конгрессе в Галле впервые были сделаны обстоятельные сообщения об успешном лечении рака мезотерием и радием, и все выступавшие свидетельствовали об отличных результатах лучевой терапии» [33]. Первые работы о лучевых повреждениях органов мочевой системы были опубликованы уже

в 20-х годах XX в. (Heyneman, 1914; Г.Н. Берман, 1926; W. Schmidt, 1926) [2]. В этиологической структуре пузырно-влагалищных свищей появилась еще одна категория, ставшая наиболее сложной для курации – лучевые свищи.

Основным препятствием к выполнению реконструктивных операций в этих случаях послужили нарушения трофики тканей, развившиеся под воздействием лучевой терапии. Поэтому стандартные хирургические методики при лучевых свищах малоэффективны [34]. В основу большинства методик лечения лучевых свищей было положено использование лоскута на ножке, выкроенного из необлученных тканей, для улучшения васкуляризации и трофики в зоне свища и создания «прокладки» между разобщаемыми органами. Наиболее полно эти задачи можно реализовать, используя лоскуты разных тканей. Основой лоскута могут быть мышечная или жировая ткань, фасции. Иногда при необходимости в состав лоскута включается кожа. Выбор донорской зоны и планирование размера лоскута должны выполняться с учетом особенностей кровообращения донорской зоны. Длина, диаметр и расположение осевого сосуда составляют основу для планирования геометрии лоскута, т. к. адекватное кровоснабжение лоскута является профилактикой послеоперационных осложнений, в первую очередь некроза лоскута [35]. В настоящее время описано более 300 различных комплексов тканей с осевым кровоснабжением. Практически не осталось области тела, где не выкраивали бы какой-либо из видов сложных лоскутов [36].

В 1928 г. профессор гинекологии Н. Martius из Геттингена впервые описал лоскут на основе жировой ткани половой губы и поверхностных мышц урогенитальной диафрагмы (луковично-губчатая и седалищно-пещеристая мышца) для пластики уретровлагалищных свищей [37]. В 1984 г. R.E. Symmonds модифицировал лоскут Martius, превратив его в сложный осевой островковый кожно-мышечно-жировой лоскут, по сути, добавив только кожный компонент [38]. Осевые сосуды лоскута – это ветви внутренней и наружных половых артерий, которые анастомозируют между собой в середине лоскута. По данным K.S. Eilber, E. Kavalier, L.V. Rodríguez, N. Rosenblum, S. Raz, проанализировавших десятилетний опыт лечения пузырно-влагалищных свищей, эффективность фистулопластики с использованием лоскута Martius составила 97%, но среди прооперированных пациенток только 4% имели постлучевые свищи [39]. По данным A. Benchekroun et al., эффективность первичной фистулопластики с использованием лоскута Martius при акушерских свищах составила 75%, а после повторных операций достигла 90% [40]. S.V. Puneekar et al. сообщили о 93% эффективности первичной операции с использованием лоскута Martius у пациенток с гинекологическими и акушерскими свищами [41].

В 1928 г. J.H. Garlock впервые сообщил об опыте лечения пузырно-влагалищных свищей с использованием лоскута *m. gracilis* [42]. *M. gracilis* – это длинная, тонкая мышца медиальной группы бедра, начинающаяся от передней поверхности лобковой кости и прикрепляющаяся к бугристости большеберцовой кости. Основными функциями мышцы являются приведение бедра, сгибание в коленном суставе, ротация нижней конечности кнутри. Основное кровоснабжение мышцы осуществляется глубокой бедренной артерией и медиальной артерией, огибающей бедренную кость [43]. Для проведения мышцы в область свища автор использовал непрерывный разрез от верхней тре-

ти бедра до свища через вульву [42]. A. Ingelman-Sundberg модифицировал эту операцию, проводя *m. gracilis* с бедра к области пузырно-влагалищного свища через запирательное отверстие путем перфорации запирательной мембраны. Он указывал на необходимость избегания травмы запирательного нерва и сосудов, а также рекомендовал создавать тоннель в запирательной мембране достаточной ширины, чтобы избежать сдавления и ишемизации *m. gracilis* [44]. Позже R.H.J. Hamlin и E.C. Nicholson упростили технику операции, предложив подкожное проведение *m. gracilis*, которое стало стандартным [45]. Большая длина и хорошее кровоснабжение *m. gracilis* обеспечивают эффективность ее использования для интерпозиции. Кроме того, *m. gracilis* может быть использована для укрытия раневой поверхности большой площади путем расщепления мышцы на передний и задний сегменты и сшивания их вместе [46]. По данным Dr. Deepak Bolbandi et al., прооперировавшим с положительным эффектом 13 из 14 пациенток с пузырно-влагалищными свищами с использованием лоскута из *m. gracilis*, эффективность операции составила 93% [47].

В 1967 г. R.L. Byron Jr. и D.R. Ostergard также сообщили об успешном использовании лоскута *m. sartorius* для реконструкции лучевых свищей [48]. Позже появился ряд сообщений об использовании *m. rectus abdominis* (ректоабдоминальный лоскут) для интерпозиции при фистулопластике [44, 49–53]. Осевыми сосудами лоскута являются нижние эпигастральные сосуды. Большая длина, мобильность, легкость ротации, хорошее кровоснабжение ректоабдоминального лоскута, а также возможность включения кожи в состав лоскута делают его удобным для фистулопластики и реконструкции тазового дна. Кожная составляющая лоскута может иметь продольное (вертикальный ректоабдоминальный лоскут) или поперечное (поперечный ректоабдоминальный лоскут) направление в зависимости от размера и ориентации дефекта тазового дна [54]. Еще одним преимуществом поперечного ректоабдоминального лоскута является возможность его использования для реконструкции влагалища как части интегративных мероприятий по профилактике синдрома пустого малого таза и пластики тазового дна [54–57]. Для закрытия донорской зоны и профилактики образования послеоперационных вентральных грыж используют синтетические полипропиленовые протезы.

В 1900 г. Enderlen в экспериментах на кошках и собаках обосновал возможность закрытия дефектов мочевого пузыря перемещенным большим сальником, поверхность которого быстро покрывается уротелием [58, 59]. Впервые в клинике для лечения рецидивного пузырно-влагалищного свища большой сальник использовал W. Walters в 1937 г. Однако методика не нашла широкого применения вплоть до предпринятых в 1955 г. классических работ I. Kiricuta, опубликованных в 1961 г., в которых были использованы все потенциальные возможности применения большого сальника в лечении свищей, в т. ч. лучевых [60–65]. Мобильность, хорошее кровоснабжение и высокие репаративные способности стали предопределяющими свойствами для использования большого сальника в реконструкции тазовой хирургии. Техника оментопластики заключается в мобилизации сальника от поперечной ободочной кишки и большой кривизны желудка, формировании сальникового лоскута на правых или левых желудочно-сальниковых сосудах с последующим низведением большого сальника в полость малого

таза и фиксации его к стенке мочевого пузыря и влагалища [59]. Дальнейшее удлинение сальникового лоскута может быть достигнуто путем его рассечения и создания J-образного лоскута. Эти методы описаны в литературе. В зависимости от вариантов расположения сосудов способ удлинения уточняется в каждом конкретном случае [59, 66, 67]. При больших пузырно-влагалищных и комбинированных пузырно-прямокишечно-влагалищных свищах сальниковый лоскут проводят через культю влагалища до вульвы, где фиксируют его швами. Дополнительное ушивание свища в таком случае можно не выполнять, т. к. сальник обеспечивает достаточную герметизацию. Разрастающуюся грануляционную ткань удаляют диатермоэлектрокоагуляцией [24]. Анатомические особенности строения большого сальника, вовлечение его в спаечный процесс после перенесенных операций или выполненная оментэктомия ограничивают использование данного метода [68]. С помощью комбинированного абдоминально-влагалищного подхода H.J.L. Orford и J.L.L. Theron успешно закрыли 52 и 59 свищей соответственно с помощью оментопластики [69].

Ряд авторов при фистулопластике используют перитонеальный лоскут [39, 70, 71]. W.G. Hurt как при влагалищном, так и при трансперитонеальном доступе отсекает брыжи от стенки мочевого пузыря и подшивает к зоне вмешательства так, чтобы она отделяла линию швов на стенке влагалища и мочевом пузыре [18]. По данным S. Raz et al., эффективность использования перитонеального лоскута составила 82%, по данным M. Eisen et al. – 96% [39, 70].

В 40–50-х годах XX в. при фистулопластике для улучшения трофики в области операции и герметизации швов активно использовались различные алломатериалы (перикард, плацента). П.М. Буйко предложил при пузырно-влагалищных свищах в виде аллотрансплантата использовать плацентарную ткань. Для закрытия свищей он разработал несколько методик с фиксацией плацентарной ткани на слизистой оболочке влагалища или между мочевым пузырем и влагалищем [72]. Плацентарную ткань для закрытия пузырно-влагалищных свищей использовали также Н.Е. Сидоров, Н.Л. Капелюшник, К.И. Полуйко и др. [73]. Положительный эффект объясняли влиянием на клеточную пролиферацию продуктов распада плацентарной ткани, богатой гормонами, витаминами, ферментами, а также биохимической перестройкой в тканях под влиянием стимулирующего воздействия препарата на нервную систему [1]. В.А. Орлов и А.М. Полякова в 1971 г. сообщали об использовании консервированного перикарда при фистулопластике [2]. Обнадёживающие результаты получены при использовании лиофилизированной твердой мозговой оболочки при закрытии пузырно-влагалищных свищей [74–76]. В настоящее время для создания межсвищевой барьера перспективно использование коллагеновых биоматериалов [77]. О.Б. Лоран и соавт. в 2007 г. сообщили об успешном применении биологического материала у 3-х из 4-х прооперированных пациенток со сложными мочевыми свищами [78]. Основой данного биоматериала является коллаген I типа, выступающий в роли внеклеточного матрикса и обеспечивающий направляемый контакт эпителиальных клеток и фибробластов, создавая их оптимальную миграцию и ориентацию, а также связывая клетки для формирования новой ткани [78].

Последние десятилетия характеризуются стремительным развитием лапароскопических технологий. Эндовидеохирургические операции, все шире внедряемые в урологическую

практику, лишены таких недостатков открытых операций, как широкий и травматичный доступ, длительная госпитализация и временная нетрудоспособность пациентов [79–82]. В 1994 г. С.Н. Nezhat et al. сообщили о первой лапароскопической трансвагинальной пластике пузырно-влагалищного свища, а уже в 1998 г. P. von Theobald et al. сообщили о первой лапароскопической экстравагинальной пластике пузырно-влагалищного свища [83, 84]. В двух сериях пациенток, включавших 6 (плюс 2 пациентки с пузырно-маточными свищами) и 15 случаев пузырно-влагалищных свищей, выполнена лапароскопическая фистулопластика и успех был достигнут в 100% и 93% случаев соответственно [85, 86]. В. Ghosh et al., проанализировали результаты хирургического лечения 26 пациенток с пузырно-влагалищными свищами за период с 2011 по 2014 г., разделив пациенток на 2 группы – в первой группе (13 человек) была выполнена фистулопластика открытым абдоминальным доступом, во второй – лапароскопическим. Авторы пришли к выводу, что лапароскопический доступ сопряжен с меньшей травматизацией и более короткими сроками пребывания в стационаре без ущерба для результатов лечения [87].

В 2005 г. O. Melamud et al. впервые выполнили робот-ассистированную пластику пузырно-влагалищного свища [88]. Преимуществами робот-ассистированных операций являются лучшая визуализация и большая степень свободы манипуляторов по сравнению с лапароскопическими инструментами и руками хирурга [10]. V. Agrawal et al. в 2015 г. сообщили о 100% эффективности робот-ассистированной пластики пузырно-влагалищных свищей в серии из 10 пациенток [89]. C.S. Pietersma et al. считают робот-ассистированную технику выполнения фистулопластики возможной и обещающей хорошие результаты [90].

Хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей по-прежнему остается сложной проблемой. По мнению О.Б. Лорана и соавт., несмотря на соблюдение всех правил и принципов оперативных вмешательств, совершенствование оперативной техники и появление шовных материалов с улучшенными свойствами, эффективность операций при сложных мочевых свищах остается невысокой [19]. Обилие методик фистулопластики и хирургических доступов свидетельствует об отсутствии удовлетворенности врачей и ученых результатами хирургического лечения пузырно-влагалищных свищей. Изучение истории вопроса, эволюции принципов и методик фистулопластики позволит анализировать опыт врачей предыдущих поколений, учесть ошибки, принять все достижения и определить вектор дальнейшего развития этой области урогинекологии. Одним из таких направлений должно стать создание клинических рекомендаций по лечению пациенток с пузырно-влагалищными свищами. Особую значимость это имеет для пациенток с лучевыми свищами, т. к. во всех работах по данной теме отмечено, что каждый случай свища уникален и требует индивидуального подхода [34]. Главный аргумент в пользу разработки клинических рекомендаций – необходимость повышения качества медицинской помощи данному контингенту больных и сокращения количества тяжелых и неизлечимых клинических ситуаций [91].

Литература

1. Мажбиц А.М. Оперативная урогинекология. Л.: Медицина, 1964. 416 с. [Mazhbits A.M. Operativnaya uroginekologiya. L.: Meditsina, 1964. 416 p. (in Russian)].
2. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986. 488 с. [Kan D.V. Rukovodstvo po akusherskoy i ginekologicheskoy urologii. M.: Meditsina, 1986. 488 p. (in Russian)].

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

Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента

К.М.Н. Н.В. Поляков, к.м.н. Н.Г. Кешишев, к.м.н. Ш.Ш. Гурбанов, М.В. Григорьева,
к.м.н. Л.Д. Арустамов, д.м.н. А.В. Казаченко, профессор Б.Я. Алексеев

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ,
Москва

РЕЗЮМЕ

Определение показаний к выполнению реконструктивно-пластических операций при стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) является непростой задачей. Нередко при выборе тактики лечения не учитываются анатомо-функциональные особенности почечной единицы, что негативно сказывается на эффективности вмешательства.

Цель исследования: оценка эффективности лапароскопической пластики стриктур ЛМС в зависимости от анатомо-функционального состояния ипсилатеральной почки.

Материал и методы: проанализированы собственные результаты лечения 134 пациентов, которым выполнены различные виды реконструктивных вмешательств по поводу стриктур ЛМС: I группа (n=34) – лоскутная пластика ЛМС по Calp de Virde, II группа (n=59) – уретеропиелоанастомоз по Андерсену – Хайнцу, III группа (n=41) – антевазальный уретеропиелоанастомоз. Все вмешательства заканчивались установкой внутреннего стента на 6–8 нед. Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам: исчезновение болевого синдрома, уменьшение степени пиелозктазии, стабилизация или улучшение функционального состояния почечной паренхимы (по данным радиоизотопной ренографии), отсутствие рецидива стриктуры ЛМС.

Результаты: разница между результатами лечения, в зависимости от метода операции, была недостоверна ($p > 0,05$). Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между эффективностью операции и степенью дефицита функции почки ($p < 0,01$). Наилучшие результаты лечения отмечены у пациентов с дефицитом функции почки менее 25%. Наибольший процент неэффективных вмешательств (66,6%) – у пациентов с дефицитом функции почки более 75%. У 75 (55,9%) пациентов отмечено сокращение дилатации лоханки на стороне операции через 3 мес. после удаления внутреннего стента. Выявлена достоверная корреляция между исходным дефицитом функции почки и степенью послеоперационной дилатации лоханки ($p < 0,05$). У 6 пациентов отмечен рецидив стриктуры ЛМС. Общая эффективность лапароскопической реконструкции ЛМС составила 94,7%.

Заключение: лапароскопическая пластика ЛМС является высокоэффективным методом оперативного лечения стриктур ЛМС. Степень дефицита функции почки следует считать основным прогностическим критерием эффективности предстоящей операции.

Ключевые слова: стриктуры ЛМС, лапароскопическая пластика ЛМС, уретеропиелоанастомоз.

Для цитирования: Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Гурбанов Ш.Ш. и др. Лапароскопическая пластика при первичных стриктурах лоханочно-мочеточникового сегмента // РМЖ. 2017. № 8. С. 515–517.

ABSTRACT

Laparoscopic repair of the ureteropelvic junction primary strictures

Polyakov N.V., Keshishev N.G., Gurbanov Sh.Sh., Grigorieva M.V., Arustamov L.D., Kazachenko A.V., Alekseev B.Ya.

Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after O.N. Lopatkin - branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow

Determination of indications for performing reconstructive and plastic surgeries of ureteropelvic junction (UPJ) strictures is not an easy task. Often when choosing the tactics of treatment, the anatomical and functional features of the renal unit are not taken into account, which negatively affects the effectiveness of the intervention.

The **aim** of the study was to evaluate the effectiveness of laparoscopic repair of UPJ strictures, depending on the anatomical and functional state of the ipsilateral kidney.

Patients and methods: the authors analyzed the results of treatment of 134 patients who underwent various types of reconstructive operations for UPJ strictures: Group I (n = 34) - Calp de Virde flaps grafting, Group II (n = 59) - Heinz-Andersen ureteropyeloanastomosis, III group (n = 41) - antevasal ureteropyeloanastomosis. All interventions ended with the installation of an internal stent for 6–8 weeks. The effectiveness of the treatment was assessed by the following parameters: the disappearance of the pain syndrome, a decrease in the degree of pyeloectasia, stabilization or improvement of the functional state of the renal parenchyma (according to radioisotope renography), and the absence of recurrence of the UPJ stricture.

Results: the difference between the results of the treatment, depending on the method of operation, was unreliable ($p > 0.05$). A significant negative correlation was found between the efficacy of the operation and the degree of kidney function deficiency ($p < 0.01$). The best results of treatment were noted in patients with kidney function deficiency of less than 25%. The highest percentage of ineffective interventions (66.6%) was in patients with a kidney function deficiency of more than 75%. In 75 (55.9%) patients there was a reduction in dilatation of the pelvis on the operated side in 3 months after removal of the internal stent. A significant correlation was found between the initial deficiency of kidney function and the degree of postoperative dilatation of the pelvis ($p < 0.05$). Six patients had recurrence of UPJ stricture. The total efficacy of laparoscopic repair of UPJ was 94.7%.

Conclusion: laparoscopic repair of UPJ is a highly effective method of surgical treatment of UPJ strictures. The degree of deficiency of kidney function should be considered the main predictive criterion for the effectiveness of the forthcoming operation.

Key words: UPJ strictures, laparoscopic repair of UPJ, ureteropyeloanastomosis.

For citation: Polyakov N.V., Keshishev N.G., Gurbanov Sh.Sh. et al. Laparoscopic repair of the ureteropelvic junction primary strictures // RMJ. 2017. № 8. P. 515–517.

Актуальность

Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС), обусловленная функциональными либо анатомическими нарушениями транспортировки мочи из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в мочеточник, как правило, проявляется в детском или юношеском возрасте, а среди взрослого населения встречается сравнительно редко [1]. Врожденная анатомическая обструкция пиело-уретрального соустья может быть обусловлена влиянием следующих факторов: фиброз стенки мочеточника, наличие добавочного перекрестного сосуда, полипы слизистой, высокое отхождение мочеточника от лоханки [2–4]. Нередко нарушение пассажа мочи бывает вызвано уродинамическими изменениями в верхних мочевыводящих путях (ВМП) [1, 5–8].

До недавнего времени пластические операции на ЛМС относились к разряду сложных вмешательств, т. к. выполнялись лишь открытым способом. В начале 1980-х годов появились первые публикации, посвященные эндоскопической коррекции ЛМС. Wickham и Kellet (1983) сообщили о своем опыте выполнения эндопиелотомии перкутанном доступом у троих пациентов [9]. Однако дальнейшие исследования показали, что эндопиелотомия результативна лишь при непротяженных стриктурах ЛМС [10–16]. Эффективность эндоскопических вмешательств, по данным различных авторов, колеблется от 32 до 76% и зависит от протяженности, локализации, характера стриктуры [17, 18].

Прогресс в области разработки эндоскопического оборудования послужил поводом к активному внедрению в клиническую практику эндовидеохирургических реконструктивных операций на ВМП. В настоящее время все большее число урологов отдают предпочтение лапароскопической пластике ЛМС, это обусловлено малой инвазивностью и более короткими сроками реабилитации пациентов по сравнению с открытыми вмешательствами при эквивалентной эффективности обоих методов [19–22]. По данным различных авторов, эффективность лапароскопических методов пластики ЛМС составляет более 90% (табл. 1).

Неразрешенным остается вопрос о показаниях к реконструктивно-пластическим операциям при стриктурах ЛМС. Во всех ли случаях следует выполнять подобные вмешательства? Нередко при определении показаний к пластике ЛМС анатомо-функциональные особенности почечной единицы не учитываются. Однако это имеет значение в случаях, когда по причине длительности заболевания, наряду с выраженной атонией ЧЛС, у больного имеется значительный дефицит секреторной активности почечной паренхимы, и у таких пациентов оперативное вмешательство не приводит к ожидаемому результату.

Все вышеизложенное определило актуальность проблемы и послужило причиной для проведения анализа отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций на пиело-уретральном соустье.

Таблица 1. Эффективность лапароскопической пластики ЛМС, по данным литературы (12, 17, 20–24)

Авторы	Количество пациентов	Эффективность, %
Klingler H.C. et al., 2003	25	96
Zhang X. et al., 2006	56	98,2
Bansal P. et al., 2011	28	92,8
Abdel-Karim A.M. et al., 2016	24	91,7

Цель исследования: оценка эффективности лапароскопической пластики стриктур ЛМС в зависимости от анатомо-функционального состояния ипсилатеральной почки.

Материал и методы

Материалом для данного исследования послужили наши собственные результаты лечения 134 пациентов (78 женщин и 56 мужчин), которым за период с 2012 по 2015 г. выполнены различные виды реконструктивных оперативных вмешательств по поводу стриктур ЛМС (табл. 2).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 58 лет (медиана – 28,7 года). У 13 пациентов на момент госпитализации имелись нефростомические дренажи, а у 11 были диагностированы камни почек от 6 до 25 мм (медиана – 13,6 мм). Непосредственно до реконструкции ЛМС 5 больным была выполнена перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛ). Шести пациентам с относительно небольшими размерами чашечковых камней и одному – с резидуальным фрагментом выполнены вмешательства по эрадикации конкрементов после проведения пластики ЛМС. Следует отметить, что при отсутствии осложнений после ПНЛ, реконструкцию пиело-уретрального соустья выполняли в среднем через 7–8 дней.

Все операции выполняли под эндотрахеальной анестезией лапароскопическим доступом в интегрированной операционной OR1 (Karl Storz). В зависимости от методики пластической реконструкции все пациенты были разделены на 3 группы: I группа (34 пациента) – лоскутная пластика ЛМС по Calp de Virde, II группа (59) – уретеропиелоанастомоз по Андерсену – Хайнцу и III группа (41) – антевазальный уретеропиелоанастомоз (табл. 3). Все вмешательства заканчивались установкой внутреннего мочеточникового стента сроком на 6–8 нед.

Пациенты, кроме того, были разделены на 3 подгруппы в зависимости от выраженности дефицита функции почки: менее 25%, 25–50% и более 50%. На основании результатов предоперационного обследования отмечена вариативность толщины почечной паренхимы на стороне поражения, медиана которой составила 12,3 мм.

Таблица 2. Общая характеристика группы больных со стриктурой ЛМС

Параметр	Значение	Значение, %
Количество больных	134	100
Возраст больных, лет	18–58 (медиана 28,7 года)	–
Мужчины	56	41,8
Женщины	78	58,2
Инфекция ВМП	44	32,8
Сочетание стриктуры ЛМС и нефролитиаза	11	8,2
Наличие нефростомического дренажа	13	9,7
Пиелозктазия	22–71 мм (медиана 43,8 мм)	–
Дефицит функции почки	18–79% (медиана 41,6%)	–
Толщина паренхимы	9–18 мм (медиана 12,3 мм)	–

Контрольное обследование пациентов проводили в следующие сроки: 6, 12 мес. и далее – 1 раз в год. Средний срок наблюдения составил $2,6 \pm 0,8$ года, максимальный – 3 года у 98 (73,1%) больных.

В качестве прогностических критериев эффективности проведенного лечения приняты: исчезновение болевого синдрома; уменьшение степени пиелозктазии; стабилизация или улучшение функционального состояния почечной паренхимы (по данным радиоизотопной ренографии); отсутствие рецидива стриктуры ЛМС.

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что основным показателем эффективности оперативного вмешательства по поводу стриктуры ЛМС является улучшение либо стабилизация функционального состояния почки [3, 25–30], абсолютные и относительные показатели положительных результатов каждой из примененных методик представлены в зависимости от изначальных данных радиоизотопной ренографии (табл. 4).

Выявлена умеренная статистически значимая отрицательная корреляция между эффективностью операции и степенью дефицита функции почки ($r = -0,645$; $p < 0,01$). Разница между результатами лечения, в зависимости от метода операции, была статистически недостоверна ($p > 0,05$). Наилучшие результаты оперативного лечения отмечены у пациентов с дефицитом функции почки менее 25%. При дефиците более 50%, эффективность проведенного лечения составила 82,6% (19 из 23). Наибольший про-

цент неэффективных вмешательств (66,6%) был отмечен у пациентов с дефицитом функции почки более 75%.

В результате проведенного оперативного лечения уменьшение степени болевого симптома отмечено у 121 (90,3%) больного. У остальных пациентов сохранялись периодические тупые ноющие боли в поясничной области на стороне поражения. По нашему мнению, эти симптомы не всегда были обусловлены патологией почки, а оценка данного параметра, безусловно, носила субъективный характер (табл. 5).

Степень пиелозктазии оценивали через 3 ч после удаления внутреннего стента. В 128 (95,5%) случаях, несмотря на выполненную реконструкцию ЛМС, сохранялась дилатация ЧЛС ипсилатеральной почки, из них: у 80 (62,5%) больных расширение лоханки было больше исходного размера, у 30 (23,4%) – оставалось практически неизменным, у 18 (14%) – отмечалось некоторое уменьшение степени пиелозктазии. Контрольное обследование через 3 мес. показало сокращение лоханки на стороне операции приблизительно в 2 раза у 75 (55,9%) пациентов. При последующем наблюдении отмечена сильная статистически значимая положительная корреляция между степенью дилатации лоханки в послеоперационном периоде и исходным дефицитом функции почки на стороне поражения ($r = 0,71$; $p < 0,05$). Сохранение пиелозктазии у больных в отдаленные сроки после операции, вероятнее всего, было обусловлено атонией ЧЛС и, как следствие, нарушением эвакуаторной функции ВМП. В последующем отдаленные результаты лечения этих больных оценивали на основании данных радиоизотопной ренографии, либо динамической нефросцинтиграфии (см. табл. 5).

У 6 пациентов при дальнейшем наблюдении диагностирован рецидив стриктуры ЛМС. Это были больные с исходным дефицитом функции почки $>50\%$ (4 пациента) и $>40\%$ (2 пациента), у которых в послеоперационном периоде было отмечено значительное ухудшение функции почки (см. табл. 5). Во всех 6 случаях пациентам установлен нефростомический дренаж с последующим выполнением эндопиелотомии, не ранее чем через 6 мес. после пластики ЛМС.

Таким образом, общая эффективность лапароскопической реконструкции ЛМС составила 94,7% (127 из 134).

Заключение

На сегодняшний день лапароскопическая пластика является общепринятым «золотым стандартом» реконструктивных операций при стриктурах ЛМС. Однако до сих пор остаются неразрешенные вопросы, а именно: не определены четкие показания к реконструкции ЛМС, динамическому наблюдению и органонуносящей операции. Полученные нами данные продемонстрировали высокую эффективность лапароскопической пластики ЛМС (94,7%). Своевременно предпринятое оперативное вмешательство позволяет достигнуть максимальных положительных результатов лечения пациентов с гидронефротической трансформацией, обусловленной стриктурой ЛМС либо наличием добавочного сосуда почки. Основным прогностическим критерием эффективности предстоящей операции следует считать степень дефицита функции почки. При дефиците функции почки более 50% возрастает число неэффективных вмешательств, а при дефиците более 75% – показания к выполнению реконструкции ЛМС должны определяться у каждого больного индивидуально.

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

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от методики выполненной операции

Методика операции	Количество пациентов, n (%)
Calp de Virde (I группа)	34 (25,4)
Андерсен – Хайнц (II группа)	59 (44)
Антевазальный уретеропиелоанастомоз (III группа)	41 (30,6)

Таблица 4. Абсолютное и относительное количество пациентов с положительными результатами лечения в зависимости от изначальной степени дефицита функции почки

Степень дефицита функции почки	Эффективность лечения		
	I группа (n=34)	II группа (n=59)	III группа (n=41)
<25%	10 из 10 (100%)	19 из 19 (100%)	15 из 15 (100%)
25–50%	16 из 17 (94%)	29 из 30 (96,6%)	18 из 19 (94,7%)
>50%	6 из 7 (85,7%)	8 из 10 (80%)	5 из 6 (83,3%)

Таблица 5. Результаты лапароскопической пластики ЛМС

Параметр	Количество пациентов, n (%)
Уменьшение болевого синдрома	121 (90,3)
Уменьшение дилатации ЧЛС	105 (78,3)
Стабилизация или улучшение функции почки	127 (94,7)
Отсутствие рецидива стриктуры ЛМС	128 (95,5)

24-27 МАЯ 2017

ICONGRESS

г. ВОЗН
ДАГОМЬС

ТЕМАТИКИ:

- андрологическая урология
- мужское здоровье
- мужское бесплодие
- онкоандрология
- нейроандрология
- болезни полового члена
- фармакотерапия в андрологии
- hi-tech в андрологической урологии

Организатор



Профессиональная
Ассоциация
Андрологов России

При поддержке



Российское
общество
урологов

Инна Фисенко
E-mail: icongress-paar@ctogroup.ru
Тел.: +7 (495) 960-21-90, доб. 194

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU



Перспективные технологии остеосинтеза головки мыщелкового отростка нижней челюсти

Д.В. Ахтямов, к.м.н. Н.Е. Ахтямова, д.м.н. А.М. Сипкин

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены литературные данные о распространенности травматических переломов мыщелкового отростка нижней челюсти. Особое внимание уделено проблеме перелома головки мыщелкового отростка нижней челюсти. Несмотря на небольшой процент встречаемости, проблема лечения этой патологии остается актуальной для челюстно-лицевых хирургов как в нашей стране, так и за рубежом. Приведены литературные данные о трудностях клинической и рентгенологической диагностики переломов головки мыщелкового отростка, неоднозначности показаний к хирургическому лечению, а также особенной сложности хирургического вмешательства при переломах указанной локализации. Представлена новая методика остеосинтеза головки нижней челюсти, разработанная и внедренная в практику клиники челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Функциональные результаты лечения с применением предложенной методики свидетельствуют о преимуществе данного вида лечения в сравнении с традиционными методами. Использование разработанной методики позволило в послеоперационном периоде отказаться от межчелюстной фиксации, добиться ранней функциональной реабилитации пациентов с переломами головки мыщелкового отростка нижней челюсти.

Ключевые слова: нижняя челюсть, мыщелковый отросток, головка, перелом, остеосинтез, реплантация, канюлированный винт.

Для цитирования: Ахтямов Д.В., Ахтямова Н.Е., Сипкин А.М. Перспективные технологии остеосинтеза головки мыщелкового отростка нижней челюсти // РМЖ. 2017. № 8. С. 519–523.

ABSTRACT

Perspective technologies of the osteosynthesis of the condylar process head

Akhtyamov D.V., Akhtyamova N.E., A.M. Sipkin

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow

The article presents literature data on the prevalence of traumatic fractures of the condylar process. Particular attention is paid to the problem of fracture of the head of the condylar process. Despite the small percentage of the occurrence of this type of injury, the problem of treating this pathology remains relevant for maxillofacial surgeons both in our country and abroad. The article gives the literature data concerning the difficulties of clinical and radiological diagnostics of the fractures of the condylar process head, the ambiguity of surgical indications, and a special complexity of the surgical intervention in these fractures. The new presented method of osteosynthesis of the condylar process has been developed and implemented by the department of maxillofacial surgery of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy. The evaluation of the efficacy of the proposed technique shows better functional results of the treatment in comparison with traditional methods. The use of the developed technique allowed to abandon the intermaxillary fixation in the postoperative period, and achieve early functional rehabilitation of the patients with fractures of the condylar process head.

Key words: lower jaw, condylar process, head, fracture, osteosynthesis, replantation, cannulated screw.

For citation: Akhtyamov D.V., Akhtyamova N.E., A.M. Sipkin. Perspective technologies of the osteosynthesis of the condylar process head // RMJ. 2017. № 8. P. 519–523.

По данным Всемирной организации здравоохранения, процент переломов мыщелкового отростка нижней челюсти (МОНЧ) в структуре общего количества травматических переломов нижней челюсти составляет 35%. До 30% от этой доли приходится на переломы головки МОНЧ. Несмотря на небольшой процент встречаемости данного вида травмы, проблема лечения этой патологии остается актуальной для челюстно-лицевых хирургов как в нашей стране, так и за рубежом [1–13]. Это обусловлено сложностью клинической и рентгенологической диагностики, неоднозначностью показаний к хирургическому лечению, а также особенной сложностью хирургического вмешательства при переломах головки МОНЧ.

Стоит отметить неуклонную тенденцию к увеличению доли травматических повреждений челюстно-лицевой области в целом, и головки МОНЧ в частности, связанную

с ростом дорожно-транспортного и бытового травматизма [4, 5 12, 13]. Переломы головки МОНЧ неминуемо сопряжены с повреждением других структур височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), что также негативно влияет на прогноз лечения и сроки реабилитации [2]. Все вышеизложенные особенности проблемы накладывает особую ответственность на исследователей, занятых разработкой диагностики и лечения переломов головки МОНЧ.

Диагностические трудности при обследовании пациентов с подозрением на перелом головки МОНЧ связаны с тем, что использование традиционных рентгенологических методов представляет определенные трудности как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. Рекомендуются методы рентгенологической диагностики – рентгенография черепа в прямой (носовой) проекции, рентгенография нижней челюсти в боковых проекциях, ортопантомография – не всегда позволяют диагностировать

переломы головки мыщелкового отростка нижней челюсти. Так, по данным Н.А. Рабухиной, повреждения мыщелкового отростка не распознаются по обзорным снимкам почти у 25% больных [6].

В последнее время перед челюстно-лицевыми хирургами открываются новые возможности диагностики повреждений МОНЧ, связанные с активным внедрением в практику мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), а также магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих с высокой степенью достоверности изучить состояние мягкотканых компонентов височно-нижнечелюстного сустава, в состав которого входит головка МОНЧ. Несмотря на указанные трудности, вопросы диагностики высоких переломов головки МОНЧ и повреждений ВНЧС в последнее десятилетие нашли свое отражение в работах отечественных исследователей, чего нельзя сказать о проблеме выбора тактики хирургического лечения [1, 2, 6].

В настоящее время трудности хирургического лечения высоких переломов МОНЧ не позволяют исследователям выработать консолидированную тактику оказания помощи пациентам с данной патологией. Ряд клиницистов, в особенности в нашей стране, придерживаются консервативной тактики лечения, в сочетании с ранней функциональной нагрузкой на поврежденный ВНЧС. Однако такой подход не может обеспечить полного анатомо-функционального восстановления структур ВНЧС, что приводит к посттравматическим нарушениям вплоть до развития анкилоза [3]. Другие исследователи отдают предпочтение хирургическому методу лечения с целью не только точной репозиции костных фрагментов головки МОНЧ, но и восстановления функционально значимых взаимоотношений мягкотканых структур ВНЧС [1–3, 7–13].

Челюстно-лицевые хирурги за последние 50 лет активно совершенствовали методики хирургического лечения переломов головки МОНЧ. Так, вплоть до 1970-х годов в качестве основной хирургической методики лечения данной патологии использовалась кондилэктомия, приводившая к выраженным функциональным нарушениям не только на стороне поражения, но и контралатерально. В.А. Малышевым была разработана методика реплантации головки МОНЧ с применением в качестве фиксатора спицы Киршнера в комбинации со стальной проволокой. В.М. Безруковым предложена методика, предусматривающая вертикальную остеотомию ветви нижней челюсти с последующим извлечением фрагмента головки МОНЧ, остеосинтез вне раны и реплантацию остеотомированного фрагмента из подчелюстного доступа [1, 2].

В различных модификациях данная методика остеосинтеза, выполняемая из подчелюстного или зачелюстного доступов, широко применяется в практике отечественных челюстно-лицевых хирургов, несмотря на отсутствие возможности полноценной визуализации внутрисуставных структур, а также риск асептического некроза реплантата.

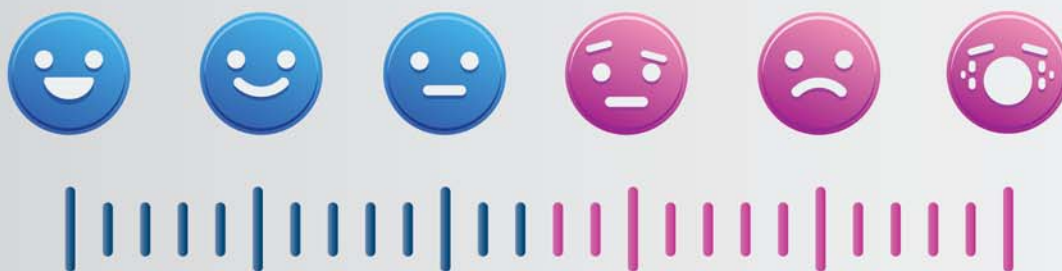
А.А. Никитиным предложена методика замещения поврежденного (в результате перелома головки МОНЧ) ВНЧС ортотопическим аллотрансплантатом. Несмотря на хорошие результаты применения данного метода, использование его ограничено в связи со сложностью забора аллотрансплантата у спецдонора и его лабораторной подготовки, а также законодательными препятствиями, сопровождающими отечественную трансплантологию.

В своих современных работах отечественные авторы в большинстве случаев предпочитают доступ к головке

МОНЧ из разреза, окаймляющего угол последней, что является по сути сочетанием подчелюстного и зачелюстного хирургических доступов, с последующей остеотомией ветви нижней челюсти и реплантацией головки МОНЧ. Данные об использовании преддущного доступа к головке МОНЧ в отечественной литературе носят единичный характер, несмотря на неоспоримые преимущества подобного подхода, позволяющего в большинстве случаев отказаться от извлечения из раны малого фрагмента головки МОНЧ, что позитивно сказывается на питании последнего и снижении риска асептического некроза [2]. Ряд авторов также указывают на возможность некроза малого фрагмента ввиду отсутствия компрессии между отломками головки. С целью достижения компрессии костных фрагментов в отечественной науке в последние десятилетия активно разрабатываются фиксаторы с эффектом термомеханической памяти. Однако использование большинства существующих устройств для фиксации с эффектом памяти формы не представляется возможным без реплантации малого фрагмента головки МОНЧ [3]. В зарубежных источниках однозначно указывается на целесообразность применения преддущного доступа к головке МОНЧ [12]. Также по причине отсутствия необходимой компрессии между фрагментами зарубежные авторы отказываются от применения мини- и микропластин для остеосинтеза, отдавая предпочтение винтам длиной не менее 15 мм, располагаемым по направлению от наружного мыщелка головки МОНЧ к внутреннему [11]. Однако применение в данной



Рис. 1. Состояние после остеосинтеза головки мыщелкового отростка нижней челюсти справа (рентгенограмма черепа в прямой проекции)



боль **В** ноль

Реклама

БЫСТРЫЙ^{1,2} И МОЩНЫЙ³ НПВП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

- Благоприятный профиль безопасности^{4,5}
- Действует на ключевые механизмы развития воспаления и боли^{1,6,7}
- Удобство применения – перорально, в/м, в/в, а также таблетки Ксефокам рапид¹



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксефокам 2. Radhofer-Welte S, et al. Clin Drug Investig 2008;28:345-51 3. Norholt SE, et al. J Clin Pharmacol 1995;35:606-14. 4. Parada L et al. Pain Manag. 2016 Oct;6(5):445-54. 5. Moller PL, et al. Clin Drug Investig 2008;28:757-66 6. Victor Gorsky et al Pancreas-Volume 44, Number 5, July 2015 824-830 7. Агапов Manage pain март 2016 № 2:18-22

Сокращённая информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Рапид. МНН: Лорноксикам. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. Дополнительно (таб.): симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: гиперчувствительность к лорноксикаму или к одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповolemия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: 8-16 мг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам Рапид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. Побочное действие: часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменения веса, нарушение веса, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

методике стандартного самонарезающего винта от системы остеосинтеза «пластина – винт» не позволяет достичь достаточной силы компрессии.

Нерешенные трудности указывают на актуальность проблемы хирургического лечения переломов головки МОНЧ, заставляющую клиницистов продолжать исследования в целях улучшения результатов лечения данной патологии.

В клинике челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» разработана и успешно внедрена в клиническую практику **новая методика остеосинтеза головки нижней челюсти**.

После обработки кожи выполняется разрез в пред-ушной области с продолжением на височную область, тупым и острым путем ткани расслаиваются до капсулы ВНЧС. Производится артротомия и расширение полости сустава инструментом, разработанным в клинике. Расширение полости ВНЧС позволяет визуализировать и репонировать смещенные фрагменты головки МОНЧ, при необходимости частично отделив ее от латеральной крыловидной мышцы. После репозиции фрагментов выполняется остеосинтез компрессионным канюлированным винтом (рис. 1). Двойная резьба компрессионного винта позволяет добиться компрессии фрагментов. Диск ВНЧС репозируется и фиксируется к тканям биламинарной зоны. Ткани ушиваются послойно. Рана дренируется.

С применением описанной методики было выполнено 15 операций. В контрольной группе из 15 пациентов выполнялась реплантация головки МОНЧ из подчелюстного доступа. Результаты оценивались в сроки 1, 3 и 6 мес. после хирургического лечения. Критерием оценки эффективности лечения служил объем физиологических движений нижней челюсти. В качестве рентгенологического контроля использовали МСКТ с анализом изменений суставной высоты, определением денситометрической плотности костной мозоли в области перелома, а также измерением размеров головки мыщелкового отростка в сравнении с ранее проведенными исследованиями (рис. 2, 3).

В контрольной группе отмечено 3 случая некроза реплантата с выраженными функциональными нарушениями: ограничением открывания рта, выраженной девиацией нижней челюсти на сторону поражения более чем на 5 мм, не-

возможностью полноценного приема пищи, формированием свищевых ходов на коже. В одном случае отмечено формирование анкилоза ВНЧС на 5-м месяце наблюдений. Межчелюстная фиксация, сопровождавшая все операции в контрольной группе, не позволяла проводить раннюю функциональную реабилитацию, что отразилось на сроках ограничения открывания рта, которые составили 1,5–2 мес. у всех пациентов. Дисфункция ВНЧС, проявляющаяся хрустом и болевыми ощущениями в зоне ВНЧС, отмечена у 5 пациентов. При проведении МРТ ВНЧС у данных пациентов определялся вентральный вывих диска ВНЧС без репозиции. Стойких парезов краевой ветви лицевого нерва в контрольной группе не отмечено. Сроки временного пареза достигали 3–4-х месяцев у 2-х пациентов. Рентгенологическое снижение суставной высоты более чем на 3 мм отмечено у 9 пациентов из 15 на 6-м месяце после операции, за счет уменьшения размеров головки МОНЧ в результате ее частичного лизиса.

В исследуемой группе значимой резорбции малого фрагмента головки МОНЧ не отмечено. Уменьшение суставной высоты более чем на 3 мм определялось у 4-х пациентов, что было связано с неполным ее восстановлением во время операции. При контрольных МСКТ через 1, 3 и 6 мес. этот показатель в исследуемой группе не менялся, тогда как в контрольной группе имела тенденция к прогрессирующему уменьшению суставной высоты с течением времени. У данных пациентов отмечалась девиация нижней челюсти в сторону поражения не более чем на

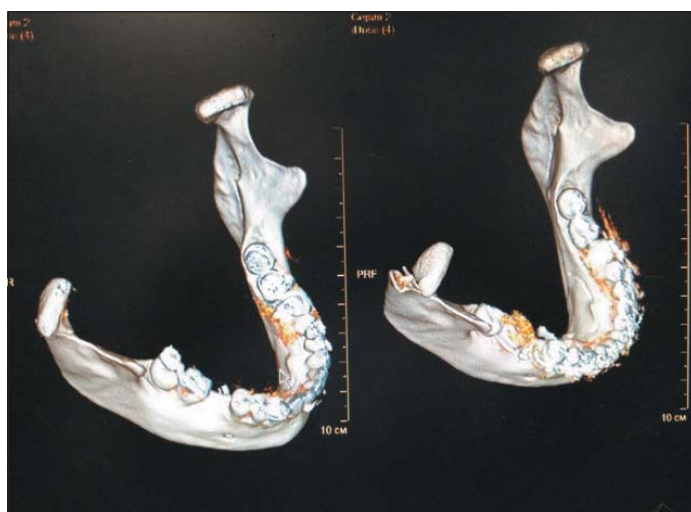


Рис. 2. Травматический перелом головки мыщелкового отростка нижней челюсти справа, вид до и после операции (данные МСКТ)

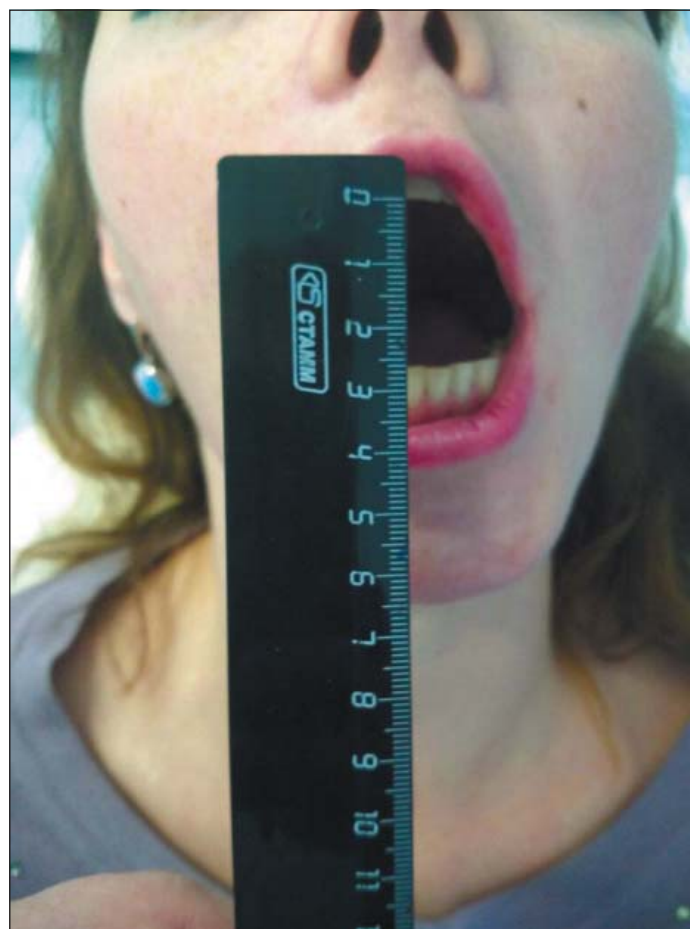


Рис. 3. Оценка объема движений нижней челюсти через 1 мес. после остеосинтеза головки мыщелкового отростка нижней челюсти

2–4 мм. Отсутствие необходимости межчелюстной фиксации после операций с применением описанной методики положительно сказалось на функциональных возможностях – открывание рта на 3 см и более пациенты из исследуемой группы демонстрировали при проведении функциональных проб в сроки 1,5–2 нед. после операции. Стойких парезов лицевого нерва в исследуемой группе не отмечено.

В послеоперационном периоде пациентам проводилась активная антибактериальная терапия – внутримышечное введение антибактериальных препаратов группы линкозамидов и цефалоспоринов. Продолжительность антибактериальной терапии индивидуальна, зависит от особенностей течения послеоперационного периода и варьирует от 5 до 8 сут. В качестве противовоспалительного препарата и с целью купирования болевого синдрома в течение 5 сут после операции применялся препарат лорноксикам (Ксефокам). Из череды НПВС мы остановили свой выбор на лорноксикаме, т. к. он ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в сравнимых концентрациях, таким образом, индекс воздействия на данные ферменты составляет единицу. Лорноксикам повышает уровень динорфина и β -эндорфина в плазме, что говорит о центральном механизме действия. Благодаря сбалансированному ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 Ксефокам сочетает выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность с низким риском возник-

новения нежелательных явлений [14]. Влияние на механизмы воспалительной реакции определяет целесообразность применения НПВС (лорноксикама) у больных в стоматологии. Лорноксикам (Ксефокам, Ксефокам рапид) занимает важное место в алгоритме стартовой терапии острой боли; доказана эффективность и безопасность его парентерального и перорального применения, включая форму рапид. В плацебо-контролируемом слепом исследовании N. Bölükbaşı et al. (2012) по изучению эффекта лорноксикама в хирургической стоматологии у больных, которым устанавливали до 3-х имплантатов в 1 квадрант, показано, что лорноксикам в форме таблеток с быстрым действием (Ксефокам рапид) позволяет адекватно контролировать интенсивность боли и демонстрирует высокий профиль безопасности в послеоперационном периоде [15].

Таким образом, оценив результаты применения предложенной методики, можно сделать вывод о ее положительных качествах, позволяющих достичь лучших функциональных результатов лечения, снизить количество осложнений, отказаться от межчелюстной фиксации, что позволяет добиваться ранней функциональной реабилитации пациентов с переломами головки мыщелкового отростка нижней челюсти.

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

Патофизиологическая роль и тактика хирургического лечения скелетных повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме

Профессор Ю.Г. Шапкин, к.м.н. П.А. Селиверстов

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований патофизиологических взаимовлияний скелетной травмы и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) при политравме. Рассмотрены проблемы выбора сроков и метода остеосинтеза переломов костей конечностей и таза, сочетанных с травмой головы. Факторами отягощения сочетанной ЧМТ со стороны переломов длинных трубчатых костей и костей таза являются их шокогенность, кровопотеря, усиление системной воспалительной реакции и коагулопатии, что повышает вероятность вторичного поражения головного мозга и легких, развития эмболических, легочных осложнений и полиорганной недостаточности. Ранний остеосинтез при переломах бедренной кости, нестабильных переломах костей таза может уменьшить частоту системных осложнений, снизить летальность и улучшить анатомо-функциональные результаты лечения при политравме. Но необоснованно ранний остеосинтез, являясь операционной травмой, может провоцировать эффект «второго удара» и увеличить тяжесть повреждения головного мозга. Безопасность выполнения окончательного остеосинтеза у пациентов с сочетанной ЧМТ определяется уровнем сознания, показателями гемодинамики, церебрального перфузионного давления, внутричерепного давления, гипоксемии, тяжестью первичного повреждения мозга. Тактика этапного лечения (Damage Control Orthopedics) позволяет минимизировать риск вторичного повреждения мозга у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ. Изучение патофизиологических взаимодействий скелетной и черепно-мозговой травм, механизмов поражения головного мозга при феномене «второго удара» может стать основой для разработки и оптимизации клинических концепций лечения переломов костей при политравме.

Ключевые слова: политравма, сочетание повреждений, черепно-мозговая травма, переломы костей, «второй удар», вторичное повреждение мозга, воспалительный ответ, полиорганная недостаточность, контроль скелетных повреждений, интрамедуллярный остеосинтез.

Для цитирования: Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Патофизиологическая роль и тактика хирургического лечения скелетных повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме // РМЖ. 2017. № 8. С. 523–528.

ABSTRACT

Pathophysiological role and tactics of surgical treatment of skeletal lesions in the concomitant brain injury
Shapkin Y.G., Seliverstov P.A.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

The review presents the results of experimental and clinical studies of the pathophysiological interactions of skeletal and concomitant brain injury in polytrauma. The article considers the problems of timing and the method of osteosynthesis of bones fractures of the extremities and pelvis combined with the head trauma. Factors of complication of the concomitant brain injury from the fractures of long tubular bones and pelvic bones are the shock-producing effect, blood loss, increased systemic inflammatory reaction and coagulopathy, which increases the probability of secondary damage to the brain and lungs, development of embolic, pulmonary complications and multiple organ failure. Early osteosynthesis in fractures of the femur, unstable fractures of the pelvic bones can reduce the frequency of systemic complications, reduce lethality and improve the anatomical and functional results of treating the polytrauma. But early unjustified osteosynthesis, being an operational trauma, can provoke the effect of a "second stroke" and increase the severity of brain damage. The safety of the final osteosynthesis in patients with concomitant brain injury is determined by the level of consciousness, hemodynamic parameters, cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, hypoxemia, the severity of primary brain damage. The tactics of the step-wise treatment of Damage Control Orthopedics allow to minimize the risk of secondary brain damage in patients with severe and moderate traumatic brain injury. The study of pathophysiological interactions of skeletal and traumatic brain injury, mechanisms of brain damage in the phenomenon of "second hit" can become the basis for the development and optimization of clinical concepts for the treatment of bones fractures in polytrauma.

Key words: polytrauma, associated injury, traumatic brain injury, fractures, secondary brain injury, «second stroke», inflammatory response, multiple organ failure, control of skeletal injuries, intramedullary osteosynthesis.

For citation: Shapkin Y.G., Seliverstov P.A. Pathophysiological role and tactics of surgical treatment of skeletal lesions in the concomitant brain injury // *RMJ. 2017. № 8. P. 523–528.*

Сочетание черепно-мозговой травмы (ЧМТ) с переломами костей конечностей и таза наиболее распространено в клинической практике и встречается в 40–70% случаев политравмы [1, 2], определяемой как множественная травма с тяжестью повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 баллов [3]. В большинстве случаев скелетные повреждения при политравме требуют оперативного лечения, которое является дополнительной агрессией и оказывает существенное влияние на развитие и тяжесть системного воспалительного ответа, коагулопатии, гипоксии, ацидоза, а также связанного с ними вторичного повреждения внутренних органов. Согласно концепции «двойного удара» патофизиологические процессы, развивающиеся вследствие хирургического лечения повреждений, сходны с реакцией на исходную травму («первым ударом») и получили название «второй удар» (second hit) [3, 4]. Травмированный головной мозг наиболее подвержен вторичному поражению при проявлении феномена «второго удара» после операций остеосинтеза [5]. Если в отношении повреждений внутренних органов при политравме тактика лечения достаточно четко определена, то в выборе сроков и методов оперативной фиксации переломов костей, сочетанных с ЧМТ, существуют серьезные противоречия. Решение данного вопроса затруднено ввиду недостаточной изученности патофизиологических взаимовлияний скелетной травмы и ЧМТ, механизмов вторичного повреждения головного мозга при хирургическом лечении переломов костей.

Роль скелетных повреждений в отягощении сочетанной ЧМТ

Переломы длинных трубчатых костей и костей таза с тяжестью повреждений по AIS (Abbreviated Injury Scale) ≥ 2 баллов формируют при политравме феномен взаимного отягощения повреждений. При этом патологические факторы не просто суммируются, а образуют усугубляющий эффект, проявляющийся в более тяжелом течении каждого повреждения в отдельности, с большим риском развития осложнений и летального исхода, чем при изолированной травме [6].

Сложные переломы костей таза, позвоночника и крупных сегментов конечностей при сочетанной травме существенно увеличивают кровопотерю и становятся одним из основных шокогенных факторов. Шок и кровопотеря, связанные со скелетными повреждениями, у пострадавших с сочетанной ЧМТ могут вызывать вторичный ишемический инсульт головного мозга вследствие гипотонии и гипоксемии, а при поражении ствола мозга – усугублять нарушения кровообращения и дыхания. В эксперименте воспроизведение геморрагического шока у мышей с моделью «контролируемого коркового повреждения» головного мозга и перелома бедренной кости увеличивало выраженность дегенеративных изменений корковых клеток и реактивного астроглиоза [7]. Геморрагический шок приводил к увеличению отека и объема повреждения мозга на 33,3%, а также вызывал поведенческие расстройства у животных к 14-му дню после травмы [8].

Клинические исследования показали, что факторами риска летального исхода сочетанной ЧМТ становятся экстракраниальные скелетные повреждения с тяжестью по шкале AIS ≥ 3 баллов [9], тяжесть травмы по шкале ISS ≥ 40 баллов, позвоночно-спинальная травма, эпизоды гипоксемии и артериальной гипотензии ниже 90 мм рт. ст., развитие послеоперационных осложнений [10]. При сочетанной ЧМТ переломы костей таза, бедренной кости и позвоночника в большей степени снижают мобильность больного и увеличивают частоту жировой эмболии, тромбоэмболических осложнений [11, 12], острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), пневмонии, сепсиса [2, 13].

Жировая эмболия при скелетной травме развивается чаще, чем клинически выявляется, приводит к нарушениям мозгового кровообращения и усугубляет состояние пострадавших с ЧМТ. При транскраниальной доплерографии у всех больных с переломами длинных костей в течение 4-х дней после травмы выявлялись признаки церебральной жировой микроэмболии сосудов мозга [14]. Жировая эмболия обнаружена у 57% умерших от политравмы с тяжелыми скелетными повреждениями и в большинстве случаев сочеталась с пневмонией, отеком головного мозга и легких [15].

ЧМТ, наряду с переломами костей, также относят к факторам риска тромбоза глубоких вен [16]. По данным В.А. Соколова (2005), при сочетании скелетной травмы и ЧМТ частота флеботромбозов повышалась до 10,5%, что становилось причиной тромбоза легочной артерии в 5,2% случаев [6]. Выявленная у больных с тяжелой сочетанной ЧМТ корреляция показателей метаболического ацидоза и гиперкоагуляции отражает возможные механизмы развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. Одной из причин формирования коагулопатии при ЧМТ служит генерация тромбина тканевым фактором, поступающим в церебральный и системный кровоток из поврежденной мозговой ткани вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера [18].

Системное воспаление становится одной из наиболее важных причин вторичного повреждения головного мозга при сочетанной ЧМТ [19]. Роль скелетных повреждений в воспалительных реакциях при политравме до конца не выяснена. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме приобретают роль значимых очагов местной воспалительной реакции. Нейтрофилы и макрофаги представляют собой наиболее многочисленную популяцию клеток иммунной системы в гематоме в области перелома кости [20]. Стимуляция эффекторных иммунных клеток в очаге повреждения приводит к продукции ими провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, амфотерина HMGB1) и усилению локального и системного воспалительного эффекта [21–23]. Одним из механизмов активации иммунных клеток является высвобождение в системный кровоток из поврежденной кости и мягких тканей митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs). Циркулирующая (внеклеточная) ДНК и пептиды, поступающие в кровоток из поврежденных костей, активируют клеточный иммунный ответ через Toll-like рецепторы, расположенные на макрофагах и нейтрофилах. В итоге развивается системный воспалительный ответ с апоптозом клеток паренхимы внутренних органов [24].

В эксперименте установлено, что вследствие дисфункции гематоэнцефалического барьера каждый из активированных переломом кости факторов воспалительного ответа может модулировать воспалительную реакцию в травмированном головном мозге и увеличивать тяжесть его поражения. У мышей с ЧМТ и закрытым переломом большеберцовой кости, в отличие от мышей с изолированной ЧМТ, отмечено нарушение поведенческих реакций через 30 дней после травмы, а при МРТ выявлены диффузные изменения в головном мозге. Эти эффекты произошли на фоне усугубления местной воспалительной реакции в мозговой ткани в виде значительного увеличения концентрации IL-1, маркера астроглиоза GFAP, нейтрофилов, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и отека головного мозга [25]. Кроме того, у мышей с подобной моделью сочетанной травмы отмечен больший объем повреждения коры головного мозга, более высокие уровни в крови цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и HMGB1 через 2–4 сут после травмы, чем у мышей с изолированной ЧМТ. Выраженность изменений в коре мозга была меньше при блокировании антителами HMGB1, что свидетельствует о его важной роли в формировании очагов вторичного повреждения головного мозга [26].

При сочетании ЧМТ с переломами костей конечностей и шоком развивается более выраженная системная воспа-

лительная реакция и поражение внутренних органов. Так, моделирование перелома бедренной кости и геморрагического шока у мышей с «контролируемым корковым повреждением» головного мозга приводило к повышению уровня цитокинов (TNF- α , CCL2, IL-6) в сыворотке крови и более тяжелым гистопатологическим изменениям головного мозга, легких, почек, селезенки и печени, что значительно увеличивало летальность от полиорганной недостаточности [7, 27].

Повреждения тканей, шок и острая кровопотеря активируют иммунные клетки, продуцирующие провоспалительные и противовоспалительные цитокины, которые определяют параллельное развитие и дисбаланс двух иммунных реакций: системного воспалительного ответа и компенсаторного противовоспалительного ответа [28]. Роль ЧМТ и шока в формировании противовоспалительной реакции при политравме малоизучена. Установлено, что у пациентов с политравмой, включающей тяжелую ЧМТ, по сравнению с пациентами с изолированной ЧМТ в первые сутки после травмы имеется значительно более высокий сывороточный уровень провоспалительного цитокина IL-6, который коррелирует с частотой развития полиорганной недостаточности, сепсиса и неврологическим исходом. Но наиболее высокий уровень IL-6 выявлен у пациентов с политравмой без тяжелой ЧМТ [29]. Воспроизведение геморрагического шока у мышей с «контролируемым корковым повреждением» головного мозга приводило к сдвигу профиля цитокинов в сыворотке от провоспалительных к противовоспалительным, в частности к значимому увеличению уровня IL-10. При этом на уровень цитокинов в ткани травмированного мозга геморрагический шок не оказал существенного влияния [30].

С системной воспалительной реакцией связано развитие окислительного стресса, индуцирующего необратимые нарушения метаболизма и гибель клеток внутренних органов у пострадавших с сочетанной ЧМТ [31]. В эксперименте обнаружено цитотоксическое действие на головной мозг окислительного стресса, вызванного множественными переломами костей конечностей. Дисбаланс в прооксидантной и антиоксидантной системах приводил к повреждению и дегенерации нервных клеток ядер ствола мозга и увеличивал риск летального исхода [32].

При политравме легкие представляют собой уязвимую мишень для вторичного поражения при системном воспалительном ответе, вызванном шоком и множественными переломами костей, что подтверждено в эксперименте [33]. Но при сочетании скелетных повреждений с ЧМТ отмечена значительно более выраженная вторичная местная воспалительная реакция в легких. Так, у крыс с моделью ЧМТ и переломом бедренной кости обнаружены ранние и более серьезные ультраструктурные повреждения в органеллах альвеолоцитов II типа [34] и более высокий уровень цитокинов TNF- α и IL-6 в легочной ткани, чем у крыс с изолированными аналогичными травмами [35]. В клинических исследованиях установлено, что при ЧМТ, сочетанной со скелетными повреждениями, частота пневмонии повышается до 32,2% [6], что объясняют гиповентиляцией легких и гиподинамией [36]. Кроме того, подавление антимикробной функции легких связывают с высвобождением из поврежденной кости формильных пептидов митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs) [37].

Таким образом, при политравме с ЧМТ факторами отягощения со стороны тяжелых скелетных повреждений являются их шокогенность, увеличение кровопотери и вероятности развития эмболических и легочных осложнений, полиорганной недостаточности. Скелетные повреждения при сочетанной ЧМТ повышают риск вторичного поражения головного мозга за счет артериальной гипотензии и гипоксемии, церебральной жировой эмболии, усиления системной воспалительной реакции и коагулопатии.

Выбор сроков и метода остеосинтеза при скелетных повреждениях, сочетанных с ЧМТ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что при сочетанной ЧМТ ранний, в первые 24 ч после получения травмы, окончательный остеосинтез при переломах длинных трубчатых костей и нестабильных переломах костей таза производит протившоковый эффект, позволяет в короткие сроки активизировать пострадавших и уменьшить частоту осложнений: синдрома жировой эмболии, тромбоэмболии легочной артерии, ОРДС, пневмонии, сепсиса и полиорганной недостаточности [38–40]. Сообщается о значимом снижении летальности в результате применения данной тактики при сочетанной ЧМТ [41, 42], в т. ч. тяжелой степени, с оценкой по шкале GCS (Glasgow Coma Scale) ≤ 7 баллов [40, 43]. Кроме того, сокращаются продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и общий срок стационарного лечения, существенно улучшаются анатомо-функциональные результаты лечения [40, 43, 44].

Направленность на максимально ранний остеосинтез прежде всего касается переломов бедренной кости, в большей степени снижающих мобильность больного. Скелетное вытяжение не обеспечивает стабильности отломков бедренной кости, а их подвижность приводит к дальнейшему повреждению тканей, способствует прогрессированию системной воспалительной реакции, развитию эмболических осложнений и, как следствие, вторичному повреждению головного мозга [41]. Задержка стабилизации перелома бедренной кости и ее остеосинтез у пациентов с травмой головы на 2–7-е сутки увеличивает риск развития жировой эмболии и легочных осложнений, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре [45], повышает летальность [5, 40].

Концепция ближайшей (немедленной) тотальной помощи (Early Total Care), подразумевает хирургическое лечение всех скелетных повреждений, в т. ч. при сочетанной ЧМТ, в первые 24–48 ч после получения травмы. Однако данная концепция не является универсальной и эффективна только у стабильных пациентов [46]. Ранняя травматичная и продолжительная операция окончательного остеосинтеза при политравме усиливает воспалительную реакцию, вызванную первичными повреждениями, приводит к послеоперационной иммунной супрессии и коагулопатии, нарушению микроциркуляции и апоптозу клеток, прежде всего в легких и головном мозге [3]. Наличие при политравме тяжелой ЧМТ или повреждений груди с оценкой по шкале AIS ≥ 3 баллов увеличивает риск развития осложнений (пневмонии, ОРДС, сепсиса и полиорганной недостаточности) после окончательной фиксации переломов бедренной кости, таза и позвоночника [47].

Феномен «второго удара» и вторичное повреждение мозга после операций остеосинтеза при сочетанной ЧМТ

обусловлены не только прогрессированием иммунных нарушений. В случае раннего остеосинтеза костей при политравме имеется тенденция к более выраженной интраоперационной гипотензии и гипоксемии, возникает необходимость в большем объеме трансфузии в первые сутки после операции, что у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени увеличивает риск посттравматического ишемического инсульта и отека мозга [48]. У 70% пациентов с травмой головы в ходе выполнения раннего интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости отмечено снижение церебрального перфузионного давления ниже 75 мм рт. ст., что связано с соответствующим уменьшением среднего артериального давления [49].

Закрытый блокируемый интрамедуллярный остеосинтез признан «золотым стандартом» лечения диафизарных переломов длинных костей при политравме. Но в экспериментах установлено, что интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости у овец с ЧМТ и геморрагическим шоком приводит к увеличению внутричерепного давления и отеку мозга в первые 2 ч после операции [50]. Повышение внутричерепного давления при рассверливании костномозговой полости бедренной кости коррелировало с повышением интрамедуллярного давления, особенно при быстром продвижении развертки по каналу и при малых ее оборотах [51]. При транскраниальной доплерографии зарегистрировано увеличение выраженности жировой микроэмболии сосудов головного мозга при введении штифта в костномозговую полость у больных с переломом длинных костей [14]. Однако летальность при интрамедуллярном остеосинтезе с рассверливанием бедренной и большеберцовой костей у больных с тяжелой ЧМТ (AIS ≥ 3 баллов) по сравнению с наkostным остеосинтезом пластиной существенно не увеличивалась [52].

По другим данным, ранний остеосинтез длинных костей и костей таза у пациентов с ЧМТ, в т. ч. тяжелой степени (GCS ≤ 8 баллов, AIS ≥ 3 баллов), не влиял на уровень интраоперационной и послеоперационной гипоксемии, артериальной гипотонии и гипоперфузии, продолжительность ИВЛ и интенсивной терапии, динамику показателей шкалы GCS, неврологический исход [45, 53] и летальность [40, 54, 55]. Несмотря на большую кровопотерю и необходимость 2–3-кратного увеличения объема трансфузии кристаллоидов и компонентов крови, при раннем остеосинтезе не отмечено эпизодов внутричерепной гипертензии [53]. Даже при значимом снижении оценки по шкале GCS после раннего остеосинтеза длинных костей у пациентов с ЧМТ (AIS ≥ 2 баллов) не обнаружено увеличения частоты неврологических осложнений в послеоперационном периоде [48]. На риск развития легочных осложнений, продолжительность ИВЛ, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии, летальность и неврологический исход существенно влияли не сроки выполнения остеосинтеза, а тяжесть политравмы по шкале ISS, тяжесть повреждений головы и груди по шкале AIS и выраженность нарушений гемодинамики при поступлении [52, 55].

Вероятность развития феномена «второго удара» при политравме существенно увеличивается при выполнении ранней длительной и травматичной операции внутреннего остеосинтеза. В связи с этим для лечения переломов длинных трубчатых костей и нестабильных переломов костей таза при политравме предложена концепция «контроля скелетных повреждений» (Damage Control Orthopedics,

DCO), суть которой заключается в их программированном этапном хирургическом лечении. В рамках данной концепции на первом этапе производится малотравматичный, быстро выполнимый чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации как составная часть противошоковых мероприятий и профилактики осложнений. На втором этапе, в сроки от 5 до 15 сут, после стабилизации состояния пациента, аппараты демонтируются и осуществляется внутренний стабильно-функциональный остеосинтез [46]. Между тем до сих пор нет общепринятых четких показаний к применению концепции DCO при сочетанной ЧМТ, не определены оптимальные сроки для выполнения этапов хирургического лечения, чтобы операция не стала «вторым ударом».

Ранний остеосинтез при тяжелой ЧМТ возможен при условии поддержания церебрального перфузионного давления (разница между средним артериальным и внутричерепным давлением) выше 60 мм рт. ст., систолического артериального давления выше 90 мм рт. ст., внутричерепного давления ниже 20 мм рт. ст. [5, 56], при отсутствии гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.), гипоксии и гипогликемии [57]. Соблюдение данных условий предотвращает посттравматический инсульт головного мозга в пред-, интра- и послеоперационном периодах. Для определения оптимального срока операции рекомендуется проводить непрерывный мониторинг внутричерепного и церебрального перфузионного давления [18, 58]. После проведения неотложных реанимационных мероприятий повторная КТ позволяет обнаружить и оценить степень вторичного поражения мозга. Выявленное или прогнозируемое набухание головного мозга является противопоказанием для окончательной стабилизации перелома [56]. Тактика DCO у пациентов с тяжелой ЧМТ и переломом бедренной кости уменьшает риск вторичного повреждения головного мозга, связанного с длительным хирургическим вмешательством при раннем окончательном остеосинтезе [5].

А.П. Фраерман и соавт. (2010) допускают при сотрясении головного мозга, его ушибе легкой и средней степени выполнение остеосинтеза длинных трубчатых костей в первые сутки после травмы. При тяжелом ушибе мозга или его сдавлении показания к остеосинтезу устанавливаются с большой осторожностью. Но и в этих случаях обосновывают стремление к ранней стабилизации отломков, которая может быть выполнена в первые 3 сут. после травмы при условии устранения сдавления мозга, отсутствии грубой стволовой симптоматики и восстановлении сознания до умеренного оглушения. Предпочтение отдается чрескостному остеосинтезу аппаратами внешней фиксации [59].

М.А. Flierl et al. (2010) рекомендуют выполнять ранний интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости всем больным с легкой ЧМТ (GCS 14 или 15 баллов) при отсутствии изменений в головном мозге на КТ. Тактика «контроля повреждений» показана больным с умеренной и тяжелой ЧМТ ($GCS \leq 13$ баллов), при выявлении на КТ значительной внутричерепной патологии (отека, сдавления мозга эпидуральной и субдуральной гематомой), пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием и оценкой по шкале GCS 14 или 15 баллов. Замена внешней фиксации на внутренний остеосинтез возможна при выходе пациента из комы или у пациентов в коме, но с внутричерепным давлением ниже 20 мм рт. ст. и церебральным перфузионным давлением более 80 мм рт. ст. в течение более чем 48 ч [54].

Таким образом, при ЧМТ, сочетанной с переломами длинных трубчатых костей и костей таза, как длительное откладывание, так и стремление к необоснованно раннему остеосинтезу одинаково неоправданны. Ранние операции остеосинтеза, являясь операционной травмой, могут провоцировать прогрессирование воспалительной реакции, развитие системных осложнений и полиорганной недостаточности, т. е. вызвать эффект «второго удара». Интраоперационная артериальная гипотензия, гипоксемия, повышение внутричерепного давления и церебральная жировая микроэмболия являются основными причинами посттравматического ишемического инсульта головного мозга в послеоперационном периоде и факторами риска неблагоприятного неврологического исхода.

Заключение

Факторами отягощения сочетанной ЧМТ со стороны переломов длинных трубчатых костей и костей таза являются их шокогенность, кровопотеря, усиление системной воспалительной реакции и коагулопатии, что приводит к вторичному повреждению головного мозга и легких, повышает частоту эмболических, легочных осложнений и полиорганной недостаточности. Переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме становятся значимыми источниками факторов системного воспалительного ответа и окислительного стресса, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, модулируют иммунные реакции и оказывают цитотоксическое действие в головном мозге, усугубляя тяжесть ЧМТ.

При политравме с ЧМТ ранний остеосинтез при переломах бедренной кости, нестабильных переломах костей таза может уменьшить частоту осложнений (ОРДС, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, синдрома жировой эмболии, сепсиса и полиорганной недостаточности), снизить летальность и улучшить анатомо-функциональные результаты лечения. Но, являясь операционной травмой, остеосинтез может, наоборот, провоцировать развитие опасных системных осложнений, т. е. вызвать «второй удар». Травматичные, длительные операции остеосинтеза, вызывающие усиление воспалительной реакции, артериальную гипотензию, гипоксию, жировую эмболию, а также чрезмерная интраоперационная инфузионная терапия могут индуцировать у пострадавших с сочетанной ЧМТ апоптоз нейронов, ишемический инсульт и отек головного мозга, усугублять кардиореспираторные нарушения и ухудшать неврологический исход.

Опубликованные данные не указывают однозначно на оптимальный срок окончательного остеосинтеза при переломах длинных костей, сочетанных с тяжелой ЧМТ. Стабильность состояния пострадавшего и безопасность выполнения окончательного остеосинтеза костей конечностей и таза у пациентов с ЧМТ определяются уровнем сознания, показателями гемодинамики, церебрального перфузионного давления, внутричерепного давления, гипоксемии, тяжестью повреждения мозга по данным КТ. Тактика этапного лечения DCO позволяет минимизировать риск вторичного повреждения мозга у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ.

Изучение патофизиологических взаимодействий скелетной травмы и ЧМТ, механизмов поражения головного мозга при феномене «второго удара» может стать основой для разработки и оптимизации клинических концепций лечения переломов костей при политравме, прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений.

Литература

- Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В. и др. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения полиравмы // *Политравма*. 2014. № 1. С. 15–28 [Bondarenko A.V., Gerasimova O.A., Luk'janov V.V. i dr. Sostav, struktura povrezhdenij, letal'nost' i osobennosti okazaniya pomoshhi u postradavshih na etapah lechenija politravmy // *Politravma*. 2014. № 1. С. 15–28 (in Russian)].
- Leong B.K., Mazlan M., Abd Rahim R.B., Ganesan D. Concomitant injuries and its influence on functional outcome after traumatic brain injury // *Disabil. Rehabil.* 2013. Vol. 35 (18). P. 1546–1551.
- Pfeifer R., Pape H.C. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients // *Chirurg*. 2016. Vol. 87 (2). P. 165–175.
- Lasanianos N.G., Kanakaris N.K., Dimitriou R. et al. Second hit phenomenon: existing evidence of clinical implications // *Injury*. 2011. Vol. 42 (7). P. 617–629.
- Mrozek S., Gaussiat F., Geeraerts T. The management of femur shaft fracture associated with severe traumatic brain injury // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013. Vol. 32 (7–8). P. 510–515.
- Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 512 с. [Sokolov V.A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy. M.: GEOTAR-Media. 2006. 512 s. (in Russian)].
- Mirzayan M.J., Probst C., Samii M. et al. Histopathological features of the brain, liver, kidney and spleen following an innovative polytrauma model of the mouse // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 64 (3). P. 133–139.
- Hemerka J.N., Wu X., Dixon C.E. et al. Severe brief pressure-controlled hemorrhagic shock after traumatic brain injury exacerbates functional deficits and long-term neuropathological damage in mice // *J. Neurotrauma*. 2012. Vol. 29 (12). P. 2192–2208.
- Leitege J., Mauritz W., Brazinova A. et al. Impact of concomitant injuries on outcomes after traumatic brain injury // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2013. 133(5). P. 659–668.
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Исходы лечения у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой на госпитальном этапе оказания медицинской помощи // *Неотложная медицинская помощь*. 2013. № 1. С. 38–45 [Puras Ju.V., Talypov A.E., Krylov V.V. Ishody lechenija u postradavshih s sochetannoj cherepno-mozgovoju travmoju na gospi'tal'nom etape okazaniya medicinskoj pomoshhi // *Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'*. 2013. № 1. С. 38–45 (in Russian)].
- Lichte P., Kobbé P., Almahmoud K. et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients // *Int. Orthop.* 2015. Vol. 39(5). P. 947–954.
- Godzik J., McAndrew C.M., Morshed S. et al. Multiple lower-extremity and pelvic fractures increase pulmonary embolus risk // *Orthopedics*. 2014. Vol. 37(6). P. e517–524.
- Лебедева Е.А., Беляевский А.Д., Саркисян В.А. и др. Анализ осложнений тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы по материалам многопрофильной больницы // *Медицинский альманах*. 2012. № 1. С. 120–122 [Lebedeva E.A., Beljaevskij A.D., Sarkisjan V.A. i dr. Analiz oslozhnenij tjazhelej sochetannoj cherepno-mozgovoju travmy po materialam mnogoprofil'noj bol'nicy // *Medicinskij al'manah*. 2012. № 1. С. 120–122 (in Russian)].
- Forteza A.M., Koch S., Romano J.G. et al. Transcranial doppler detection of fat emboli // *Stroke*. 1999. Vol. 30 (12). P. 2687–2691.
- Панков И.О. Анализ причин летальных исходов пострадавших с тяжелой скелетной политравмой // *Практическая медицина*. 2015. № 4–1. С. 157–160 [Pankov I.O. Analiz prichin letal'nyh ishodov postradavshih s tjazhelej skel'etnoj politravmoju // *Prakticheskaja medicina*. 2015. № 4–1. С. 157–160 (in Russian)].
- Praeger A.J., Westbrook A.J., Nichol A.D. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolus in patients with traumatic brain injury: a prospective observational study // *Crit. Care Resusc.* 2012. Vol. 14(1). P. 10–13.
- Забродина Л.А., Альфонсова Е.В. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2. С. 95 [Zabrodina L.A., Al'fonsova E.V. Narushenija kislotno-shhelochnoho ravnovesija i sistemy gemostaza u bol'nyh s ostroj tjazhelej cherepno-mozgovoju travmoju // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2013. № 2. С. 95 (in Russian)].
- Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C. et al. Coagulopathy after traumatic brain injury // *Neurosurgery*. 2012. Vol. 70 (6). P. 1334–1345.
- Belavi M., Jani E., Mikovi P. et al. Secondary stroke in patients with polytrauma and traumatic brain injury treated in an Intensive Care Unit, Karlovac General Hospital, Croatia // *Injury*. 2015. Vol. 46. Suppl. 6. P. S31–35.
- Kovtun A., Bergdolt S., Wiegner R. et al. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing // *Eur. Cell. Mater.* 2016. Vol. 32. P. 152–162.
- Horst K., Eschbach D., Pfeifer R. et al. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs // *Mediators Inflamm.* Vol. 2015. P. 126060.
- Pfeifer R., Darwiche S., Kohut L. et al. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. Vol. 471 (9). P. 2815–2821.
- Гридасова Е.И. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении эндотоксического синдрома у больных с тяжелой травмой таза // *Травма*. 2013. Т. 14. № 5. С. 47–50 [Gridasova E.I. Infuzionno-transfuzionnaja terapija v lechenii endotoksicheskogo sindroma u bol'nyh s tjazhelej travmoju taza // *Travma*. 2013. Т. 14. № 5. С. 47–50 (in Russian)].
- Gill R., Ruan X., Menzel C.L. et al. Systemic inflammation and liver injury following hemorrhagic shock and peripheral tissue trauma involve functional TLR9 signaling on bone marrow-derived cells and parenchymal cells // *Shock*. 2011. Vol. 35 (2). P. 164–170.
- Shultz S.R., Sun M., Wright D.K. et al. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. Vol. 35 (8). P. 1339–1347.
- Yang L., Guo Y., Wen D. et al. Bone fracture enhances trauma brain injury // *Scand. J. Immunol.* 2016. Vol. 83(1). P. 26–32.
- Probst C., Mirzayan M.J., Mommsen P. et al. Systemic inflammatory effects of traumatic brain injury, femur fracture, and shock: an experimental murine polytrauma model // *Mediators Inflamm.* Vol. 2012. P. 136020.
- Sapan H.B., Paturusi I., Jusuf I. et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma // *Int. J. Burns Trauma*. 2016. Vol. 6 (2). P. 37–43.
- Lustenberger T., Kern M., Relja B. et al. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma // *Immunobiology*. 2016. Vol. 221 (3). P. 427–431.
- Shein S.L., Shellington D.K., Exo J.L. et al. Hemorrhagic shock shifts the serum cytokine profile from pro- to anti-inflammatory after experimental traumatic brain injury in mice // *J. Neurotrauma*. 2014. Vol. 31 (16). P. 1386–1395.
- Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д. и др. Окислительный стресс и дислипидемия в патогенезе сочетанной черепно-мозговой травмы // *Медицинский альманах*. 2016. № 5(45). С. 127–130 [Bojarinova L.V., Bojarinov G.A., Solov'eva O.D. i dr. Oksiditel'nyj stress i dislipidemija v patogeneze sochetannoj cherepno-mozgovoju travmy // *Medicinskij al'manah*. 2016. № 5(45). С. 127–130 (in Russian)].
- Wang G., Yu X., Wang D. et al. Altered levels of zinc and N-methyl-D-aspartic acid receptor underlying multiple organ dysfunctions after severe trauma // *Med. Sci. Monit.* 2015. Vol. 21. P. 2613–2620.
- Dai H., Xu L., Tang Y. et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation // *Injury*. 2015. Vol. 46 (8). P. 1465–1470.
- Chen X., Song Y., Liu Z. et al. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 78 (3). P. 558–564.
- Liu J., Hao G., Yi L., Sun T.S. Protective effects of 3-methyladenine on acute lung injury caused by multiple trauma in rats // *Zhongguo Gu Shang*. 2015. Vol. 28 (4). P. 350–353.
- Полторацкий В.Г. Особенности травматизма при сочетанной черепно-мозговой травме // *ScienceRise*. 2015. Т. 3. № 4(8). С. 57–60 [Poltorackij V.G. Osobennosti travmatizma pri sochetannoj cherepno-mozgovoju travme // *ScienceRise*. 2015. Т. 3. № 4(8). С. 57–60 (in Russian)].
- Li H., Itagaki K., Sandler N. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2 // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 78 (2). P. 272–281.
- Vallier H.A., Super D.M., Moore T.A., Wilber J.H. Do patients with multiple system injury benefit from early fixation of unstable axial fractures? The effects of timing of surgery on initial hospital course // *J. Orthop. Trauma*. 2013. Vol. 27(7). P. 405–412.
- Nahm N.J., Como J.J., Wilber J.H., Vallier H.A. Early appropriate care: definitive stabilization of femoral fractures within 24 hours of injury is safe in most patients with multiple injuries // *J. Trauma*. 2011. Vol. 71(1). P. 175–185.
- Brundage S.I., McGhan R., Jurkovich G.J. et al. Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries // *J. Trauma*. 2002. Vol. 52(2). P. 299–307.
- Velly L., Pellegrini L., Bruder N. Early or delayed peripheral surgery in patients with severe head injury? // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2010. Vol. 29(9). P. e183–188.
- Рябов М.П., Краснорядов Г.А., Цыбиков Е.Н. и др. Оказание специализированной помощи пострадавшим с сочетанной черепно-мозговой травмой и травмой опорно-двигательного аппарата // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2005. № 3. С. 136 [Rjabov M.P., Krasnojardov G.A., Cybikov E.N. i dr. Oказание specializirovannoj pomoshhi postradavshim s sochetannoj cherepno-mozgovoju travmoju i travmoju oporno-dvigatel'nogo apparata // *Bjulleten' VSNC SO RAMN*. 2005. № 3. С. 136 (in Russian)].
- Баксанов Х.Д., Жигунов А.К., Мизиев И.А. и др. Тактика лечения сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмы // *Медицина катастроф*. 2015. № 4(92). С. 20–23 [Baksanov H.D., Zhigunov A.K., Miziev I.A. i dr. Taktika lechenija sochetannoj cherepno-mozgovoju i skel'etnoj travmy // *Medicina katastrof*. 2015. № 4(92). С. 20–23 (in Russian)].
- Шабанова А.Ю. Тактика лечения пострадавших с политравмой в остром периоде травматической болезни // *Пермский медицинский журнал*. 2015. Т. 32. № 3. С. 22–28 [Shabanova A.Ju. Taktika lechenija postradavshih s politravmoju v ostrom periode travmaticheskoj bolezni // *Permskij medicinskij zhurnal*. 2015. Т. 32. № 3. С. 22–28 (in Russian)].
- Wang M.C., Temkin N.R., Deyo R.A. et al. Timing of surgery after multisystem injury with traumatic brain injury: effect on neuropsychological and functional outcome // *J. Trauma*. 2007. Vol. 62(5). P. 1250–1258.
- Nicola R. Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients // *ISRN Orthop.* 2013. Vol. 2013. P. 329452.
- Dienstkecht T., Rixen D., Giannoudis P., Pape H.C. Do parameters used to clear noncritically injured polytrauma patients for extremity surgery predict complications? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. Vol. 471(9). P. 2878–2884.
- Jaicks R.R., Cohn S.M., Moller B.A. Early fracture fixation may be deleterious after head injury // *J. Trauma*. 1997. Vol. 42(1). P. 1–6.
- Anglen J.O., Lubner K., Park T. The effect of femoral nailing on cerebral perfusion pressure in head-injured patients // *J. Trauma*. 2003. Vol. 54(6). P. 1166–1170.
- Lehmann U., Reif W., Hobbensiefken G. et al. Effect of primary fracture management on craniocerebral trauma in polytrauma. An animal experiment study // *Unfallchirurg*. 1995. Vol. 98(8). P. 437–441.
- Mousavi M., Kolonja A., Schaden E. et al. Intracranial pressure alterations during controlled intramedullary reaming of femoral fractures: an animal study // *Injury*. 2001. Vol. 32(9). P. 679–682.
- Bhandari M., Guyatt G.H., Khara V. et al. Operative management of lower extremity fractures in patients with head injuries // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003. Vol. 407. P. 187–198.

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

Возможности применения сульфатаиазола серебра в хирургии

Профессор Ю.С. Винник¹, к.м.н. Е.В. Серова^{1,2}, к.м.н. В.А. Куконков², д.м.н. М.Л. Максимов³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены подробные данные о раневой инфекции, классификации ран, их клинических проявлениях и тактике ведения больных. Основное внимание уделено местной терапии, в частности препаратам серебра. Если учесть широкую распространенность раневой инфекции среди населения и резкое снижение чувствительности к традиционным антибактериальным препаратам (например, к тетрациклиновой, эритромициновой и линкомициновой мази, средствам, содержащим гентамицин), то наружное применение препаратов серебра при инфицированных кожных заболеваниях становится наиболее актуальным. Автором подробно разобраны механизмы действия ионов серебра на бактериальную клетку, описано противовоспалительное и регенерирующее действие препаратов серебра при гнойничковых заболеваниях кожи; приведены клинические наблюдения наружной терапии серебросодержащим препаратом – кремом Аргосульфан® и отмечена его эффективность в терапии данной категории больных. Сульфатаиазол серебра (Аргосульфан®) – антимикробный химиопрепарат местного действия, применяемый для заживления ран различного происхождения. В отделении гнойной хирургии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» сульфатаиазол серебра применяется у пациентов с хроническими длительно незаживающими ранами различной локализации, способствуя более ранней эпителизации и рубцеванию.

Ключевые слова: рана, раневой процесс, раневая инфекция, серебро, сульфатаиазол серебра.

Для цитирования: Винник Ю.С., Серова Е.В., Куконков В.А., Максимов М.Л. Возможности применения сульфатаиазола серебра в хирургии // РМЖ. 2017. № 8. С. 529–532.

ABSTRACT

Possibilities of using sulfatiazole silver in surgery

Vinnik Yu. S.¹, Serova E.V.^{1,2}, Kukonkov V.A.², Maksimov M.L.³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after V.F.Voyno-Yasnetskiy

²Krasnoyarsk Clinical Hospital No. 7

³Scientific Center for Expertise of Medical Applications, Moscow

The article presents detailed data on wound infection, classification of wounds, their clinical manifestations and management tactics. The main attention is paid to the local therapy, in particular, preparations of silver. Taking into accounts the wide prevalence of wound infections among the population and a sharp decrease in sensitivity to traditional antibacterial drugs (for example, tetracycline, erythromycin and lincomycin ointment, medicines containing gentamicin), the external use of silver medications in infected skin diseases is the most relevant. The author explores in detail the mechanisms of silver ions action on a bacterial cell, describes the anti-inflammatory and regenerative effect of silver preparations for pustular skin diseases; clinical observations of external therapy with a silver-containing drug Argosulphan are given and its effectiveness in the therapy of this category of patients is noted. Sulfatiazole silver (Argosulphan) is an antimicrobial topical chemical used to heal wounds of various origins. In the Department of Purulent Surgery of "Krasnoyarsk Clinical Hospital No. 7", sulfatiazole silver is used in patients with chronic long-term non-healing wounds of various locations, contributing to earlier epithelialization and scarring.

Key words: wound, wound process, wound infection, silver, sulfatiazole silver.

For citation: Vinnik Yu. S., Serova E.V., Kukonkov V.A., Maksimov M.L. Possibilities of using sulfatiazole silver in surgery // RMJ. 2017. № 8. P. 529–532.

Раневая инфекция в общей структуре хирургической заболеваемости занимает одно из ведущих мест. Гнойно-воспалительные процессы наблюдаются у 35–45% хирургических больных [1, 2]. Инфекция является причиной не только различных хирургических заболеваний, но и многочисленных послеоперационных осложнений: от нагноения послеоперационной раны до развития хирургического сепсиса, который часто приводит к смерти больного.

В оценке клинического течения раневого процесса, прогнозировании исхода большое значение имеют правильный выбор критериев оценки, объективная классификация определенной стадии заживления и характер самой раны. В основу **классификации** ран положены различные признаки.

По условиям и обстоятельствам возникновения раны делятся на 4 группы [1, 2]:

1. Хирургические (операционные) раны – наносимые при соблюдении правил асептики и антисептики, с учетом

анатомо-физиологических особенностей, особенностей разъединяемых тканей, с использованием методов обезболивания.

2. Случайные раны, наносимые в условиях бытовой, производственной обстановки, уличные травмы.

3. Раны, нанесенные в боевой обстановке – имеют, характерные особенности, часто носят массовый характер.

4. Умышленные раны – нанесенные в целях суицида или членовредительства.

В зависимости от инфицирования раны делят на [1–3]:

1. Асептические раны.

2. Контаминированные или микробнозагрязненные раны.

2.1. Первично контаминированные раны.

2.2. Вторично контаминированные раны.

3. Инфицированные раны.

Асептическая рана – это понятие не столько микробиологическое, сколько клиническое. Оно обозначает, что в данных условиях опасность развития хирургической инфекции минимальна. К асептическим ранам относятся операционные раны, не связанные со вскрытием гнойников. В этих ранах микрофлора либо отсутствует, либо высеваются непатогенные микроорганизмы в небольшом количестве (менее 1×10^2 микробных тел на 1 г ткани). Кроме того, в разряд асептических ран могут переходить случайные резаные раны мягких тканей вследствие очищения их от микробов истекающей из раны кровью.

Микробнозагрязненная или контаминированная рана – рана, в которую попали микроорганизмы, но общие и локальные механизмы защиты сдерживают их на стадии инкубации и клинические признаки инфекционного процесса в ране отсутствуют. Принято различать первичное и вторичное микробное загрязнение раны. Первичное загрязнение наступает в момент нанесения повреждения и характерно для травматических и огнестрельных ран. Вторичное загрязнение раны, как правило, связано с нарушением правил асептики во время перевязок и часто является проявлением внутрибольничной инфекции.

Вместе с тем присутствие патогенных микробов в ране в количестве до 1×10^4 микробных тел на 1 г ткани еще не делает развитие инфекционного процесса или нагноения

раны обязательным. Все случайные, умышленные раны и раны, полученные в боевой обстановке, являются микробнозагрязненными.

Инфицированная рана – рана, в которой происходит развитие инфекционного процесса, обусловленного нарушением равновесия между микробами, попавшими в рану, и защитными силами организма, что проявляется клиническими симптомами воспаления. При этом микробы начинают размножаться в глубь жизнеспособных тканей, в лимфатические и кровеносные пути. В экспериментальных и клинических условиях установлено, что для развития инфекционного процесса в ране необходимо, чтобы общее количество микробов в 1 г ткани превысило некий «критический уровень», который составил от 1×10^5 – 10^6 бактерий в 1 г ткани.

По механизму нанесения повреждения и характеру ранящего предмета раны делят на [1–3]:

1. Резаные.

2. Колотые.

3. Рубленые.

4. Ушибленные.

5. Рваные.

6. Раздавленные.

7. Скальпированные.

8. Размозженные.

9. Укушенные.

10. Огнестрельные.

Клинические симптомы, составляющие клиническую картину раны [2, 3]:

1. Боль.

2. Кровотечение.

3. Зияние.

4. Местные и общие функциональные расстройства.

Целью **лечебных мероприятий** при наличии раны является восстановление в кратчайшие сроки первоначальной формы и функций поврежденного органа и ткани. Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам заставляет исследователей искать новые классы лекарств для лечения хирургических инфекций [4, 5]. В целях преодоления механизмов резистентности проводятся исследова-

Таблица 1. Сравнение бактерицидной активности традиционных антибиотиков и серебра (МИК/МКБ, мг/л)

Микроорганизм	Тетрациклин	Офлоксацин	Пенициллин G	Цефеперазон	Эритромицин	Серебро
<i>S. pyogenes</i>	0,625/>5	1,25/2,5	>5,0	0,313/1,25	0,003/0,019	2,5/5,0
<i>S. mutans</i>	0,625/>5	2,5/>5,0	0,521/>5	1,25/>5	0,009/0,019	2,5/10,0
<i>S. gordonii</i>	0,156/0,625	2,5/5,0	0,009/0,039	1,25/1,25	0,005/0,019	2,5/10,0
<i>S. pneumoniae</i>	0,078/0,625	2,5/2,5	0,019/0,019	0,313/0,313	0,002/0,004	2,5/2,5
<i>S. faecalis</i>	0,313/>5	1,25/5,0	5,0/>5,0	>5,0	0,009/1,25	10,0/10,0
<i>S. aureus</i>	0,313/>5	0,417/0,625	2,5/>5,0	5,0/5,0	0,039/>5,0	5,0/5,0
<i>P. aeruginosa</i>	0,078/5	0,156/0,313	0,13/>5,0	2,5/5,0	2,5/>5,0	1,67/5
<i>E. coli</i>	1,67/>5	0,104/0,156	>5,0	0,625/>5,0	5,0/>5,0	2,5/2,5
<i>E. aerogenes</i>	>5	0,078/0,156	>5,0	2,92/>5,0	>5,0	2,5/2,5
<i>E. cloacae</i>	1,67/>5	0,156/0,156	>5,0	>5,0	>5,0	2,5/5,0
<i>S. tiphimurium</i>	1,25/>5	0,078/0,156	>5,0	1,25/2,5	5,0/>5,0	2,5/5,0
<i>S. Arizona</i>	0,625/>5	0,078/0,078	>5,0	0,833/>5,0	4,17/>5,0	2,5/5,0
<i>S. boydii</i>	1,25/>5	0,078/0,156	>5,0	0,625/0,625	5,0/>5,0	1,25/1,25
<i>K. pneumoniae</i>	2,5/>5	0,417/0,625	>5,0	>5,0	>5,0	2,5/2,5
<i>K. oxytoca</i>	1,25/>5	0,104/0,156	>5,0	1,25/>5,0	>5,0	1,25/1,25

Примечание. МИК – минимальная ингибирующая концентрация, МКБ – минимальная бактерицидная концентрация

ния, направленные на совершенствование и модификацию антибактериальных препаратов, поиск новых антибиотиков и ингибиторов ферментативной защиты микробов, выявление новых мишеней в микробной клетке. Исследования требуют значительных финансовых вложений и не успевают за динамикой формирования устойчивости микроорганизмов [4, 6, 7].

На сегодняшний день возможность возникновения полирезистентного микроорганизма, так называемого «супермикроба», который будет устойчив ко всем существующим на данный момент антибиотикам, является актуальной угрозой для человечества. Поэтому представляется перспективным применение серебра в качестве антимикробного средства [6, 7]. Антисептические свойства серебра известны более 3 тыс. лет, несмотря на то, что механизм его противобактериального действия до конца не раскрыт [6]. В 1920-х годах в Америке US Food and Drug Administration было одобрено коллоидное серебро для лечения ран [8], однако после появления антибиотиков (начиная с 1940-х годов) медицинское использование препаратов серебра неуклонно снижалось. Только в 1960-х годах, когда Мойер (Moyer [9]) начал использовать 0,5% растворы нитрата серебра на ожоговых ранах, соединения серебра были реабилитированы. В 1961 г. Шмидт (Schmidt [10]) предложил метод получения серебряной пудры (на лабиллине) для лечения поверхностных ран и других поражений кожи. В обзоре [11] отмечается, что «интерес к растворам нитрата серебра восстановил Moyer в 1965 г. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* он показал, что 0,5% раствор представляет собой минимальную ингибирующую концентрацию, при которой наблюдается антибактериальное действие (против *Staphylococcus aureus*, *Haemolytic streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*)». Серебро обладает более высоким антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомидин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий [12]. В таблице 1 [13] приведены сравнительные данные о бактерицидной активности традиционных антибиотиков и серебра. Из таблицы видно, что если определенные антибиотики более эффективны в отношении определенных микроорганизмов, то общее неспецифическое антимикробное действие выше у серебра.

В настоящее время в хирургии распространено несколько различных местных препаратов серебра для лечения раневой инфекции, и в ближайшем будущем ожидается появление новых средств на основе нанотехнологий. Серебро обладает широким спектром антибактериальной активности, включая антибиотикорезистентные грамположительные и грамотрицательные штаммы.

Существует прямая зависимость между концентрацией и размером частиц серебра и его антимикробным действием. Чем выше концентрация и меньше размер частиц, тем эффективнее серебро подавляет рост бактерий [14]. Серебро является эффективным противогрибковым препаратом широкого спектра действия. В исследованиях доказано подавление серебром *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *T. mentagrophytes* и др. Предположительным механизмом действия на грибы является разрушение клеточной мембраны [15].

В многочисленных работах продемонстрировано противовирусное действие серебра, при этом наночастицы (Ag⁰) эффективнее ионов серебра (Ag⁺). Оба вида препа-

АРГОСУЛЬФАН®

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ
ИНФЕКЦИЙ КОЖИПРЕПАРАТ
СОДЕРЖИТ В СОСТАВЕ
ИОНОВ 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

ратов высокоактивны в отношении HIV-1, вирусов гепатита В, герпеса-1, многих респираторных вирусов [16]. Механизм действия связан с блокадой начальной фазы жизни вируса в клетке, например, за счет связывания гликопротеина (gp120 для HIV-1), кроме этого наблюдается вируцидное действие на вирус после выхода его из клетки.

Для местного лечения инфицированных ран различного происхождения в настоящее время используются разные группы препаратов, в зависимости от стадии раневого процесса. Одним из представителей сульфаниламидов в сочетании с ионами серебра является препарат сульфатиазол серебра. Сульфатиазол серебра относится к группе антимикробных химиопрепаратов местного действия и применяется для заживления ран различного происхождения, обладает как антисептическим, так и асептическим эффектом [17].

Как производное группы сульфаниламидов, сульфатиазол серебра обладает широким спектром бактериостатического действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Бактериостатический эффект осуществляется посредством конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой и угнетения дигидроптеротсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. Ионы серебра оказывают антибактериальное действие, препятствуют росту и делению путем связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Также ионы серебра ослабляют сенсibilизацию к производным группы сульфаниламидов и благодаря минимальной резорбции препарата не оказывают токсического действия на макроорганизм [17, 18].

Важную особенность препаратов местного действия – постепенное и равномерное освобождение ионов серебра – продемонстрировали Fox и Modak в 1974 г. (рис. 1) [19].

После местного применения концентрация сульфатиазола серебра в ране поддерживается длительное время на одинаковом уровне благодаря слабой растворимости. Незначительное количество действующего вещества резорбируется в кровоток и метаболизируется в гепатоцитах. С мочой выводится в виде неактивных метаболитов и частично в неизмененном виде.

Спектр применения сульфатиазола серебра достаточно широк: пролежни, трофические язвы различного генеза (при

хронической венозной недостаточности, посттромбофлебитическом синдроме, облитерирующем эндартериите, нарушениях кровообращения на фоне сахарного диабета), гнойные и хронические длительно незаживающие раны, а также мелкие бытовые травмы (порезы, ссадины).

Применение препарата Аргосульфан® противопоказано при индивидуальной непереносимости сульфаниламидных препаратов, врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также в раннем детском возрасте [17].

2%-й крем применяется наружно открытым методом и под повязки во 2-ю фазу развития раневого процесса – после очищения раны от гноя, фибрина, некротических масс, при образовании и созревании грануляционной ткани. Препарат наносится на рану слоем толщиной 2–3 мм 2–3 р./сут. Крем применяется до полного заживления раны (3-й фазы раневого процесса – созревания рубцовой ткани и эпителизации). Перед применением препарата инфицированная рана обрабатывается водными растворами антисептиков. Максимальная суточная доза – 25 г. Максимальная продолжительность лечения – 60 дней [17].

В настоящее время в литературе имеются сведения о применении сульфатиазола серебра при инфицированных ранах, трофических язвах, микробной экземе, пиодермиях, постлучевых состояниях [20–24].

В отделении гнойной хирургии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7» сульфатиазол серебра применяется у пациентов с хроническими длительно незаживающими ранами различной локализации, трофическими язвами голени при хронической венозной недостаточности и посттромбофлебитическом синдроме, пролежнях.

Лечение инфицированных ран осуществляется согласно общим принципам ведения ран в 1-ю фазу раневого процесса до очищения раны от фибрина, гноя, детрита, некротических масс с санацией водными растворами антисептиков (водный раствор хлоргексидина, перекись водорода, раствор борной кислоты). Во 2-ю фазу раневого процесса применяется препарат сульфатиазол серебра, наносимый слоем 2–3 мм на стерильные марлевые асептические повязки. Продолжительность непрерывной аппликации одной мажевой повязки составляет 2–3 дня. Общий курс лечения – до 1–2-х месяцев. При этом у пациентов наблюдаются более ранние эпителизация и рубцевание ран.

Аллергическая реакция в виде аллергического дерматита наблюдалась у одного пациента при соблюдении максимальной суточной дозировки. Случаев передозировки препарата не отмечено.

Сульфатиазол серебра (Аргосульфан®) остается одним из немногих постоянно востребованных препаратов [19] в отличие от менее эффективных коллоидных растворов и нитратов и не пришедших пока в реальную клиническую практику инновационных перевязочных материалов с наночастицами серебра.

Литература

1. Блатун Л.А. Современные основы общей антибактериальной терапии раневой инфекции // Избранный курс лекций по гнойной хирургии / под ред. В.Д. Федорова и А.М. Светухина. М.: Миклош. 2005. С. 328–352 [Blatun L.A. Sovremennye osnovy obshchej antibakterial'noj terapii ranevoj infekcii // Izbrannyj kurs lekcij po gnojnoj hirurgii / pod red. V.D. Fedorova i A.M. Svetuhina M.: Miklosh. 2005. S. 328–352 (in Russian)].
2. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей – старая проблема в новом свете // Инфекции в хирургии. РАСХИ. Т.1. 2003. №1. С. 14–21 [Shlapnikov S.A. Hirurgicheskie infekcii mjakikh tkanej – staraja problema v novom svete // Infekcii v hirurgii. RASHI. T.1. 2003. №1. S. 14–21 (in Russian)].

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

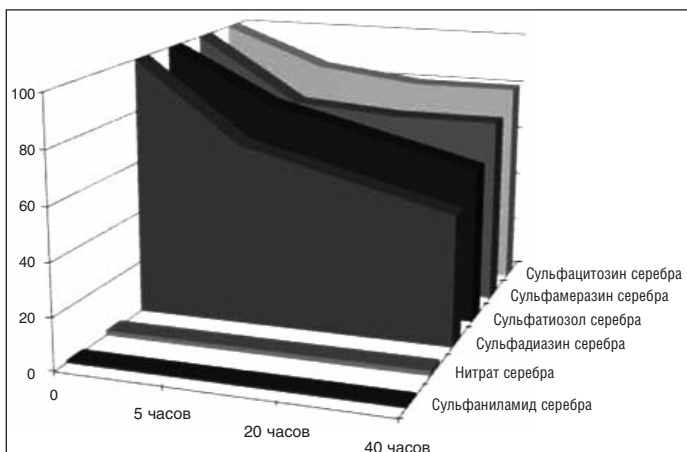


Рис. 1. Освобождение ионов серебра из различных препаратов после нанесения на рану

Перспективы использования полифиламентного титанового шовного материала в травматологии

А.А. Казанцев¹, С.С. Туляков², Д.М.Н. А.И. Алехин¹, Б.В. Хонинов³, к.м.н. А.В. Казакова⁴,
Д.В.Н. Н.А. Козлов⁵, Б. Баттарай⁵, профессор И.И. Бабиченко⁶

¹ЦКБ РАН, Москва

²ГБУЗ ТО «Тюменская областная больница № 3», Тобольск

³ГБУЗ «ГКБ № 64» ДЗ г. Москвы

⁴ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» МЗ РФ

⁵ФГБОУ ВО «МГАВМиБ им. К.И. Скрябина»

⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Работа посвящена изучению эффективности использования полифиламентного титанового шовного материала (ПТШМ) для сшивания тканей опорно-мышечного аппарата как при острой травме, так и при плановых операциях. Хирургический шовный материал часто является единственным инородным телом, который остается в операционной ране, где он может стать причиной распространения хирургической инфекции, а также содействовать повышению ее вирулентности. Инертность титана является фактором минимизации асептического воспаления и влияет на успех операции, когда он целиком зависит от качества операционного шва, а именно при сшивании крупных сухожилий и собственной связки надколенника. Работа включает: изучение технических характеристик нити, исследование на животных и применение в клинической практике. В исследовании наблюдались 2 группы пациентов: первая с использованием в ходе операций ПТШМ, вторая – с использованием традиционного шовного материала. В первой группе отмечена эффективность ПТШМ при сшивании крупных сухожилий, капсулы сустава и наложении костного шва, а также значительно меньшее количество инфекционных осложнений.

Отмечено, что титан, будучи инертным материалом, не мог оказывать влияния на инфекционные агенты и тем самым препятствовать развитию осложнений. Ввиду этого сделано предположение, что препятствием к распространению инфекции служит плотное обрастание материала соединительной тканью. В статье представлен широкий спектр травматологических операций с использованием нового материала. Устойчивость титана к микробной инфекции выступает важным фактором, способствующим сращению ахиллова сухожилия, длинной головки бицепса, собственной связки надколенника, она же обеспечивает отсутствие тканевой реакции на материал. ПТШМ может применяться для наложения костного шва, что особенно важно для предотвращения такого грозного осложнения, как остеомиелит. По мнению авторов, ПТШМ является оптимальным шовным материалом в случаях острой травмы, сопровождающейся высокой микробной обсемененностью раны.

Ключевые слова: титановые нити, хирургический узел, шовный материал, пластика сухожилия по Розенштейну, хирургическая раневая инфекция.

Для цитирования: Казанцев А.А., Туляков С.С., Алехин А.И. и др. Перспективы использования полифиламентного титанового шовного материала в травматологии // РМЖ. 2017. № 8. С. 533–538.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ,
№ проекта 15-29-01364, и ООО «ИнСК».

ABSTRACT

Prospects for the use of polyfilament titanium suture material Titanell in traumatology

Kazantsev A.A.¹, Tulyakov S.S.², Alekhin A.I.¹, Khoninov B.V.³, Kazakova A.V.⁴, Kozlov N.A.⁵, Battaray B.⁵, Babichenko I.I.⁶

¹Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Tyumen Regional Hospital No.3, Tobolsk

³State Clinical Hospital No.64, Moscow

⁴Tyumen State Medical University

⁵Moscow State University of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Scriabin

⁶Russian People's Friendship University, Moscow

This study focuses on the effectiveness of the use of titanium suture material (TSM) for stitching musculoskeletal tissues, both in acute trauma and in planned operations. Surgical sutures are frequently the only foreign matter left by a surgeon in a surgical wound where it may cause a spread of surgical infection and promote its virulence. Titanium inertness is a factor which minimizes aseptic inflammation and affects the success of the operation when it depends entirely on the quality of the surgical suture, such as in case of stitching ruptures of large tendons and patella ligament. The work includes: the study of the technical characteristics of the thread, animal research and applications in clinical practice. During the study, two groups of patients were observed: in the first TSM was applied, in the second traditional suture materials were used. The study showed the efficacy of using TSM when stitching large tendons and joint capsules as well as when applying a bone suture. The TSM group demonstrated a significantly lower number of infectious complications. The paper discusses this results of the study. It was noted that due to its inertness, titanium could not influence the infectious agents and thereby could

prevent the development of complications. In view of this, it is assumed that the obstruction to the spread of infection is the dense accreting of the material by the connective tissue. Besides, the paper describes a wide range of trauma surgeries where the new material was used. Titanium resistance to microbial infection is an important factor contributing to the fusion of the Achilles tendon, the long head of the biceps, the patellar ligament, it also ensures the absence of a tissue reaction to the material. The material can be used for bone stitching, which is particularly important when we are talking about prevention of such serious complication as osteomyelitis. According to the authors, TSM is an optimal suture for acute trauma applications accompanied with high microbial content of wounds.

Key words: titanium filaments, surgical knot, suture material, Rosenstein tendon plastic, surgical wound infection

For citation: Kazantsev, A.A. Tulyakov S.S., Alekhin A.I. et al. Prospects for the use of polyfilament titanium suture material in traumatology // RMJ. 2017. № 8. P. 533–538.

The work was carried out with the support of the RFBR Foundation, Project No. 15-29-01364 and LLC InSK.

Введение

Требования, которые должны предъявляться к шовному материалу в хирургии, описаны еще Н.Н. Пироговым. Хирургический шовный материал часто является единственным инородным телом, который остается в операционной ране, где он может стать причиной распространения хирургической инфекции, а также содействовать повышению ее вирулентности. Возможно, что он же является причиной хирургической раневой инфекции (ХРИ), развивающейся даже при соблюдении всех правил асептики и антисептики. Так, по данным британских ученых, при соблюдении чистоты операционной раны ХРИ развивается у 1,4% пациентов [1]. В связи с этим концептуально следует рассматривать шовный материал как имплантат, с которым организму придется длительно контактировать, и требования к материалу с точки зрения его химической устойчивости (к ферментам микроорганизмов, агрессивной среде) и биологической инертности со временем будут повышаться [2].

Инертность материала является фактором минимизации асептического воспаления и обеспечивает успех операции, особенно когда он зависит от качества операционного шва, а именно при сшивании длинной головки бицепса, сгибателей кисти и ахиллова сухожилия. Инертность определяет также долговечность нити при сшивании разорванных полых органов, где возможно соприкосновение нити с агрессивными средами, такими как моча, желчь, панкреатический сок [3]. В этом случае у синтетических материалов резко уменьшаются сроки деградации, и использование полифилamentного титанового шовного материала (ПТШМ) представляется наиболее надежным и перспективным.

Однако если об использовании титановых нитей в структуре сетчатых материалов для пластики мягких тканей имеется достаточно много сведений [4–8], то использование ПТШМ освещено значительно меньше [9, 10].

Цель работы: экспериментальное и клиническое исследование прочностных характеристик шовного материала в процессе эксплуатации.

Материал и методы исследования

Для исследования прочностных свойств шовного материала определялась прочность на разрыв в хирургическом узле и при линейном растяжении. Для этого образец титановых нитей помещали в машину для исследования разрывной нагрузки «Инстрон 1122» и растягивали со скоростью 0,1 м/с до полного разрыва. Производили одноосное нагружение при постоянной скорости. С нитью каждого диаметра проводили не менее 5 экспериментов. Полученные результаты усредняли.

Все измерения даны в Ньютонах и килограммах. Статистический анализ непараметрических последовательностей

проводили с помощью тестов Mann – Whitney и Kolmogorov – Smirnov средствами Origin Pro 8 с использованием Windows 8. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование биологической интеграции ПТШМ

Были выполнены операции имплантации нити и лент (n=18) кроликам (n=12, возраст – 8 мес., масса – 2500 ± 250 г). Многокомпонентная анестезия включала изофлуран в концентрации 2–4% с золетилом в дозе 20 мг/кг. Подготовка к операции заключалась в кормлении грубым кормом. Для премедикации использовали атропин (0,05 мг/кг) и золетил (20 мг/кг) внутримышечно. Мониторинг включал термометрию, контроль работы сердца, дыхания, диуреза, увлажнение роговицы.

При спинном положении разрезали кожу и разъединяли подкожную клетчатку животного от гребня большеберцовой кости медиальнее к связке коленной чашечки и проксимально на равном расстоянии по краиниальному краю бедренной кости. На гребне большеберцовой кости делали отверстие, через которое проводили нить, закрепляли ее вокруг латеральной сесамовидной кости бедра с помощью колющей иглы в виде 8-образного фавеллотивидного шва. При имплантации ленты в ахиллово сухожилие и медиально-коллатеральную связку животным в грудном положении рассекали кожу и разъединяли подкожную клетчатку от дистальной части икроножной мышцы до пяточного бугра и пришивали ленту к связке. Рану зашивали послойно. Удаление материала проводили через месяц. При помощи ножниц по Метценбаум выделяли нить и ленты и извлекали из раны.

Клинические исследования материала

Проанализированы клинические данные после проведения 208 операций с использованием ПТШМ в ОКБ № 3 г. Тобольска Тюменской области. Некоторые травматологические больные доставлялись в отделение с контаминированными ранами вследствие повреждения кожи, разможения и разрыва мягких тканей. Для снижения частоты послеоперационных осложнений исследован ПТШМ, состоящий из 3–7 титановых нитей, обладающий повышенной по сравнению с предыдущими аналогами пластичностью. Исследование проводилось в рамках клинического испытания, предварительно в клинику были представлены результаты токсикологического и технического испытаний материала.

Возраст оперированных пациентов был от 14 до 82 лет. Всем больным проводили профилактику инфекционных осложнений с помощью антибиотиков согласно общепринятым стандартам.

В основную группу вошли пациенты, у которых для сшивания операционных ран применялся ПТШМ разных

диаметров – от 0,2 до 1,5 мм. Как при плановых, так и при неотложных операциях шов выполнялся с помощью атравматической иглы или без нее. В контрольную группу вошли 50 пациентов, у которых во время операции применялись традиционные шовные материалы.

Распределение пациентов по группам и по типу операций представлено в таблице 1.

Критерием эффективности операции служила выраженность эритемы и отека послеоперационной раны. Нами разработана балльная шкала оценки выраженности воспалительного процесса (табл. 2). Сумма баллов по каждой исследуемой группе далее будет обозначаться как интег-

ральный показатель признаков воспаления (ИППВ), выраженный в баллах.

Результаты исследования

Полученные данные свидетельствуют о достаточных прочностных характеристиках, соответствующих общепринятым рабочим значениям. При этом отмечено, что соотношение усилия на разрыв при линейном растяжении и усилия на разрыв в узле значительно выше у полифилamentного шовного материала. Данные испытаний представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по типу проведенных операций

Операции	Количество пациентов, прооперированных с использованием ПТШМ	Удельный вес среди всех проведенных операций с использованием ПТШМ	Детализация проведенных операций	Количество случаев	Количество пациентов контрольной группы	Удельный вес операций в контрольной группе
Сшивание фасциально-мышечных образований	100	48,07%	Операции на конечностях	84	21	42%
			Операции на позвоночнике	16		
Сшивание капсулы органов	39	18,75%	Сшивание капсулы и/или послыное шивание тканей при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов	35	5	10%
			Сшивание капсулы почки при ее травматическом повреждении	4		
Сшивание сухожилий	48	23,076%	Сухожилия длинной головки бицепса	9	19	38%
			Ахиллово сухожилие	11		
			Операция по Розенштейну	11		
			Собственная связка надколенника	2		
			Другие сухожилия и мышцы	15		
Костная пластика	17	8,17%	Остеосинтез ключицы	8	5	10%
			Шов надколенника	7		
			Пластика лонного сочленения	2		
Фиксация имплантатов	4	1,92%	Сетчатая пластина при краниопластике	3	0	0
			Пластика дистальной части четырехглавой мышцы бедра титановым сетчатым имплантатом	1		
Всего	208	100%	–	208	50	100%

Таблица 2. Оценка выраженности проявлений воспалительного процесса

Признак воспаления	Эритема	Отек	Сроки отделяемого из п/операционной раны	Случаи расхождения п/операционной раны	Инфильтрация п/операционной раны	Нагноение п/операционной раны	Баллы
Степень выраженности признака воспаления	–	–	Не более 1 дня	–	–	–	–
	Слабая эритема	Слабовыраженный	До 3-х дней	–	–	–	1
	Умеренно выраженная эритема не более 1 см	Умеренный отек	3–5 дней	–	–	–	2
	Отчетливо выраженная эритема 1–3 см	Отчетливый отек в пределах раны	5–7 дней	Частичное расхождение	Незначительная инфильтрация	–	3
	Выраженная эритема более 3 см	Выраженный отек, выходящий за пределы п/операционной раны	Более 7 дней	Полное расхождение	Инфильтрация более половины п/операционного шва	Нагноение	4

Результаты экспериментального исследования

Оценка особенностей течения репаративного процесса после имплантации ПТШМ через месяц показала, что имплантаты плотно прикреплены к мышце напрягателя широкой фасции бедра. В месте прикрепления признаков воспаления и деструкции материала не отмечено (рис. 1 и 2).

При оценке интеграции лент из нитей ПТШМ в ахиллово сухожилие и медиально-коллатеральную связку выявлено, что в обоих случаях материал хорошо прикреплен к связкам, поверхность имплантата покрыта соединительной тканью, которая плотно соединялась с вновь образованной тканью и ахилловым сухожилием, признаков воспаления не обнаружено (рис. 3–5).

Гистологическая картина вокруг имплантированной титановой нити в структуре боковой связки характеризуется формированием умеренного гранулематозного скопления макрофагов, лимфоцитов, отдельных эозинофилов и гигантских клеток инородных тел в зоне интерфейса «материал – ткань».

Наблюдается зона формирования грануляционной ткани с большим количеством мелких капилляров, заполненных эритроцитами, и образованием вокруг сосудов незрелой и зрелой соединительной ткани (рис. 6).

Таким образом, результаты проведенного гистологического исследования на моделях экспериментальных животных через месяц показали наличие типичных признаков вялотекущего асептического воспаления в тканях вокруг им-



Рис. 1. Нить ПТШМ, выделенная в структуре боковой связки



Рис. 2. Нить ПТШМ в структуре боковой связки

Таблица 3. Оценка усилия на разрыв ПТШМ. Мононить

№ п/п	№ USP	Диаметр (мм)	Метод определения прочности	Усилие на разрыв (кг)	Усилие на разрыв (Н)
1	6-0	0,09	на разрыв	1	10
			на узле	0,74	7,4
2	5-0	0,14	на разрыв	2	20
			на узле	1,17	11,7
3	4-0	0,175	на разрыв	3,12	31,2
			на узле	1,9	19
4	3-0	0,23	на разрыв	5,38	53,8
			на узле	3,15	31,5
5		0,285	на разрыв	7,28	72,8
			на узле	4	40
6	2-0	0,34	на разрыв	11,20	112
			на узле	6,83	68,3

Таблица 4. Оценка усилия на разрыв ПТШМ

№ п/п	№ USP	Диаметр (мм)	Метод определения прочности	Усилие на разрыв (кг)	Усилие на разрыв (Н)
1	–	0,275	на разрыв	6,64	66,4
			на узле	4,23	42,3
2	2-0	0,31	на разрыв	6,83	68,3
			на узле	4,44	44,3
3	0	0,36	на разрыв	8,39	83,9
			на узле	5,67	56,7
4	1	0,43	на разрыв	13,30	133
			на узле	9,2	92
5	2	0,54	на разрыв	19,4	194
			на узле	12	120
6	3-4	0,63	на разрыв	29	290
			на узле	18,9	189



Рис. 3. Лента из нитей ПТШМ в структуре связки покрыта нежной белесоватой тканью, признаки воспаления не определяются

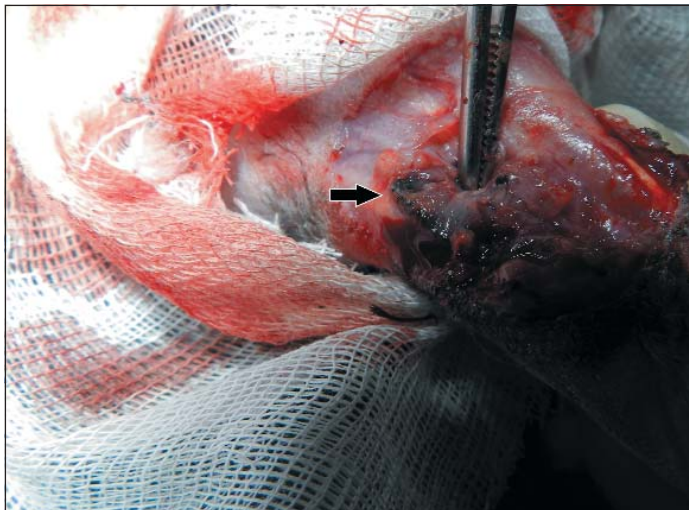


Рис. 4. Лента из нитей ПТШМ в медиально-коллатеральной связке перед выделением из тканей



Рис. 5. Лента из нитей ПТШМ, выделяемая из тканей медиально-коллатеральной связки. Определяется плотная фиксация материала по всей поверхности

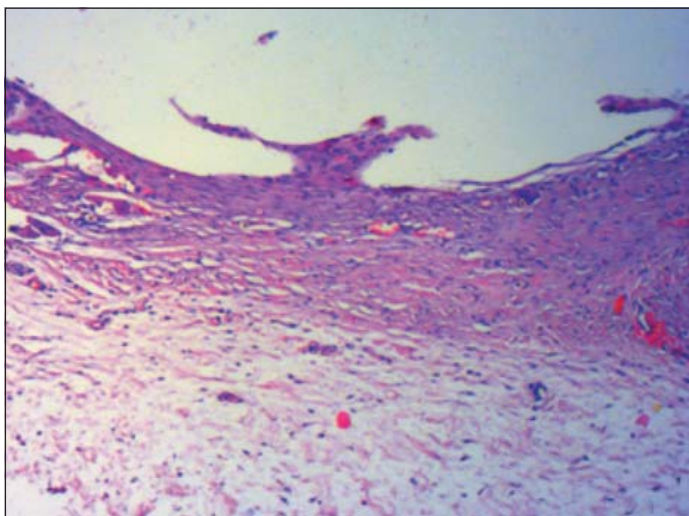


Рис. 6. Гистологическая картина ткани ахиллова сухожилия в области титановой нити. Окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 100$

плантированной титановой нити, характерных для процесса восстановления тканевых структур, и отсутствие в них патологических изменений в ответ на имплантацию, что подтвердило безопасность применения ПТШМ. Можно утверждать, что ПТШМ проявил себя как безопасный материал, вокруг которого формируется типичный белесый рубец, характерный для физиологического репаративного процесса в области сухожилий и фасциальных образований. При макроскопическом изучении биологической интеграции отмечается сквозное прорастание ПТШМ соединительной тканью с плотной фиксацией ее ко всей поверхности ПТШМ, который не получается выделить из рубца без разрыва новообразованной ткани. Гистологическое исследование также подтвердило наличие биологической интеграции и слабую воспалительную реакцию на имплантированный материал.

Результаты клинических исследований

Во всех исследованных случаях, как при использовании традиционных шовных материалов, так и при использовании ПТШМ, было достигнуто сращение тканей. При этом важной особенностью применения ПТШМ было значительное снижение уровня ранних послеоперационных осложнений. При сравнительной оценке 258 случаев получены следующие результаты: в 208 случаях (опытных) применения нового шовного хирургического материала – ПТШМ общий ИППВ составил 18 баллов; в 50 случаях (контрольных) сшивания ран традиционными шовными материалами общий ИППВ составил 32 балла. Средний результат в основной группе $0,087 \pm 0,023$; в контрольной – $0,620 \pm 0,114$. Различия были статистически значимыми ($p \leq 0,05$). Таким образом, мы видим, что выраженность воспалительных явлений в группе ПТШМ значительно ниже, чем в контрольной группе. Это подтвердило факт достоверного снижения риска ближайших послеоперационных осложнений при использовании нового материала.

При работе с ПТШМ отмечены некоторые технические особенности при фиксации нити и завязывании хирургического узла: благодаря способности титановой нити к удержанию заданной формы хирургический узел легче фиксировался, что технически упрощало наложение хирургического шва. Комплектация обоих концов нити атравматическими игольчатыми наконечниками дает возможность легко выполнять наиболее распространенные швы сухожилий и повышает удобство работы с ПТШМ. При работе важен правильный подбор типоразмера ПТШМ во избежание разрыва при избыточной нагрузке на него.

ПТШМ показал эффективность при сшивании капсулы суставов при установке эндопротезов и других металлоконструкций, не допустив воспалительной реакции, которая может привести к ревизии и удалению эндопротеза.

На представленном примере при выполнении модифицированного шва по Краскову (рис. 7) использовался ПТШМ диаметром USP 2-0 с двумя игольчатыми наконечниками и нити диаметром USP 0 и 1. Следует отметить, что полифилamentная титановая нить после затягивания в узел проявляет пластическую деформацию (расплющивание), что предотвращает развязывание и не требует вязания третьего узла, обеспечивая при этом надежную фиксацию. Титановая нить в сравнении с лавсаном более жесткая и требует определенной адаптации, но эта особенность компенсируется конечным результатом – надежным и прочным швом.

Еще одна выгодная особенность ПТШМ – рентгеноконтрастность. Хирургическая нить хорошо видна на рентгеновском изображении, что в отдельных случаях помога-



Рис. 7. Шов ахиллова сухожилия. Прорезывания тканей не наблюдается



Рис. 8. Рентгеноконтрастность шовного материала. Стрелкой указано расположение шва

Таблица 5. Оценка функциональных свойств ПТШМ при проведении различных операций

Сфера применения ПТШМ	Прочность материала	Инертность	Эргономичность	Фиксирующие свойства	Устойчивость к воздействию микроорганизмов
Сшивание фасциально-мышечных образований	+	+	+	—	+
Сшивание капсулы органов	+++	++	—	++	+++
Сшивание сухожилий	++	+++	+++	+++	+++
Костная пластика	+++	+++	+++	+++	+++
Фиксация имплантатов	+	++	+	+	+++

Условные обозначения:

+++ Принципиально важное свойство при данном виде операций

++ Второстепенное свойство при данном виде операций

+ Дополнительное свойство, не имеющее принципиального значения

— Отсутствие свойств, влияющих на исход операции

ет контролировать состояние шва при динамическом наблюдении (рис. 8).

Для более точного определения показаний к использованию ПТШМ мы провели оценку его свойств при различных операциях (табл. 5).

Следует отметить, что ПТШМ имеет несколько иные, чем у синтетического материала, манипуляционные свойства, которые требуют большей аккуратности при поддержании нити в расправленном состоянии до момента завязывания узла, навык работы с ПТШМ формируется у хирурга в течение одной-двух операций. В то же время значительно упрощается работа с материалом на этапе узлообразования, вязание хирургического узла выполняется беспрепятственно, и узел не имеет тенденции к распусканию, поэтому нет необходимости в сохранении длинных кончиков нити.

С нашей точки зрения, основными медицинскими показаниями к использованию ПТШМ являются сшивание сухожилий и костная пластика (см. табл. 3). Так, например, размеры USP 0 и 1 позволяют использовать ПТШМ при пластике сухожилий. Инертность титана и его устойчивость к микробной инфекции выступают важными факторами, способствующими сращению крупных сухожилий и собственной связки надколенника, они же обеспечивают отсутствие тканевой реакции на материал. Это особенно важно, когда речь идет о сшивании кости и предотвращении такого грозного осложнения, как остеомиелит. Кроме того, по нашему мнению, ПТШМ – оптимальный шовный материал в травматологических отделениях при острых травмах, сопровождающихся высокой микробной обсемененностью ран.

Обсуждение

Парадоксальность результатов заключалась в том, что, с одной стороны, титан, являясь самым инертным материалом, никоим образом не оказывает химического влияния ни на клетки организма, ни на микроорганизмы, неизбежно попадающие в организм при острых травмах. С другой стороны, мы видим более благоприятное заживление раневого процесса в присутствии ПТШМ. С нашей точки зрения, позитивное влияние на заживление раневого процесса в условиях контаминации оказывает плотное обрастание материала соединительной тканью, не допускающее образования щелевых пространств [11] и препятствующее таким образом распространению инфекции. Этому же способствует быстрое стихание асептического воспаления, обусловленное биологической инертностью инородного объекта.

Кроме того, устойчивость ПТШМ к агрессивным средам организма и отсутствие химического сродства к клеточным оболочкам микроорганизмов также могут быть сдерживающим фактором в распространении инфекционного процесса.

Заключение

Основное значение данного исследования заключается в том, что впервые показана возможность использования ПТШМ в травматологии. Использование полифиламентной нити (тросика) определяет высокую прочность и достаточную эластичность ПТШМ, а наличие широкого спектра типоразмеров позволяет использовать ПТШМ для самых различных видов операций.

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

Лечение перфоративных гигантских пенетрирующих язв луковицы двенадцатиперстной кишки

В.Н. Никитин^{1,2}, С.Г. Клипач²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

²БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2»

РЕЗЮМЕ

Цель: накопление опыта и оценка результатов лечения больных прободной гигантской пенетрирующей дуоденальной язвой.

Материал и методы: исследуемую группу составили 14 пациентов, оперированных по поводу прободной гигантской пенетрирующей дуоденальной язвы в период с июня 2009 г. по май 2015 г. Мужчин было 13 (92,9%), женщин – 1 (7,1%), возраст пациентов – от 43 до 76 лет (в среднем 60,85 года) (95% ДИ 55,94–65,77). Операция выполнялась в объеме дистальной резекции желудка по Бильрот-2 в модификации Гофмейсера – Финстерера. Мобилизация пилорoduоденальной зоны выполнена по 3-й категории сложности (классификация А. Guarneri). Способ формирования «трудной» культи двенадцатиперстной кишки (ДПК) характеризуется продольным рассечением передней стенки луковицы ДПК, пораженной циркулярным язвенным процессом, что позволяет использовать стенотически измененный постбульбарный отдел в качестве каркаса при формировании культи. Использование двухуровневого непрерывного шва обеспечивает равномерное распределение нагрузки на ткани.

Результаты: средняя длительность операции составила 145 мин (95% ДИ: 129,5; 160,5). Длительность стационарного лечения: от 10 до 26 койко-дней, в среднем – 16,3 койко-дня (95% ДИ: 13,8; 18,8). Осложнения, развившиеся в раннем послеоперационном периоде: раневая инфекция – 7,1%, пневмония – 14,3% случаев. Несостоятельность швов культи ДПК не выявлена. Послеоперационная летальность составила 7,1%. Фиброгастродуоденоскопия через год после операции показала: поверхностный гастрит культи желудка – 22,2% случаев, эрозивный гастрит культи желудка – 11,1%, язва гастроjejunоанастомоза – 11,1% случаев. Оценка результатов по опроснику SF-36 через год после операции у 9 (66,7%) больных: PF – 42,2±14,2; RP – 55,9±30,0; BP – 70,0±21,6; GH – 67,3±16,5; VT – 56,7±22,4; SF – 63,9±22,0; RE – 59,3±22,2; MH – 62,7±20,0.

Заключение: использование предложенного способа формирования культи ДПК при гигантских перфоративных циркулярных дуоденальных язвах позволяет минимизировать вероятность несостоятельности швов, является воспроизводимым и может быть рекомендовано к применению в клинической практике.

Ключевые слова: гигантская дуоденальная язва, перфорация, стеноз, пенетрация, резекция желудка.

Для цитирования: Никитин В.Н., Клипач С.Г. Лечение перфоративных гигантских пенетрирующих язв луковицы двенадцатиперстной кишки // РМЖ. 2017. № 8. С. 539–542.

ABSTRACT

Treatment of perforated giant penetrating ulcers of the duodenal bulb

Nikitin V.N.^{1,2}, Clipach S.G.²

¹ Omsk State Medical University

² City Clinical Emergency Hospital No. 2, Omsk

Aim: the accumulation of experience and evaluation of results of treating the patients with perforated giant penetrating duodenal ulcer.

Patients and methods: the study group included 14 patients operated on for perforated giant penetrating duodenal ulcers in the period from June 2009 to May 2015. Men - 13 (92,9%), women – 1 (7,1%), aged from 43 to 76 years, an average of 60,85 years (95% CI 55,94–65,77). The extent of operation: distal gastrectomy by Billroth 2 in the modification of Hofmeister-Finsterer. The third category of A. Guarneri in terms of the complexity of the pyloroduodenal zone mobilization. The method of forming a "difficult" stump of the duodenum is characterized by: a longitudinal dissection of the anterior wall of the bulb of the duodenum affected by the circular ulcer process, which makes it possible to use the stenotically altered postbulbary department as a framework, during the formation of the stump. The use of two-level continuous suture allows to evenly distribute the load on the fabric.

Results: the average duration of surgery was 145,0 minutes (95% CI: 129,5; 160,5). The duration of inpatient treatment: from 10 to 26 patient days, with an average of 16.3 (95% CI: 13,8; 18.8 in). Complications in the early postoperative period: wound infection was 7.1%, pneumonia – 14,3%. The insolvency of the stitches of the duodenum stump was not revealed. Postoperative mortality was 7.1%. Fibrogastroduodenoscopy was performed 1 year after surgery, its results were: the superficial gastritis of the stomach stump - 22.2%, erosive gastritis of the stomach stump - 11.1%, ulcer of the gastro-jejunal anastomosis - 11.1%. The results of the SF-36 questionnaire in 1 year after the operation in 9 (66.7%) patients: PF - 42,2±14,2; RP - 55,9±30,0; PL - 70,0±21,6; gr - 67,3±16,5; W - 56,7±22,4; SF - 63,9±22,0; re - 59,3±22,2; MN - 62,7±20,0.

Conclusion: using the proposed method of formation of duodenal stump with a circular perforated giant duodenal ulcers helps to minimize the risk of insolvency of the seams, is reproducible and can be recommended for use in clinical practice.

Key words: giant duodenal ulcer perforation, stenosis, penetration, resection of the stomach.

For citation: Nikitin V.N., Clipach S.G. Treatment of perforated giant penetrating ulcers of the duodenal bulb // RMJ. 2017. № 8. P. 539–542.

Введение

На протяжении последних десятилетий заболеваемость прободной язвой в России колебалась от 11,7 до 25,9 на 100 тыс. населения [1]. Прободная язва занимает лидирующее место в структуре летальности вследствие осложненных язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) [2, 3]. Количество операций при этом грозном осложнении держится на уровне 7,5–13,0 на 100 тыс. человек, а послеоперационная летальность уже многие годы составляет от 5 до 17,5% [4]. Общеизвестна и в большинстве случаев успешно реализуется тактика органосохраняющих оперативных пособий при прободной дуоденальной язве [1, 4]. Однако выделяется обособленная группа пациентов с гигантскими пенетрирующими перфоративными дуоденальными язвами, у которых ушивание перфорации проблематично и показаны резекционные методы хирургического лечения [5–7]. Слабым звеном, по мнению большинства авторов, является состоятельность «трудной» культи при резекции по Бильрот-2 в раннем послеоперационном периоде [8, 9]. Несостоятельность швов в раннем послеоперационном периоде, по данным литературных источников, варьирует от 2 до 18,8% [8–10]. Этот фактор делает актуальным дальнейший поиск оптимального решения проблемы.

Цель исследования: накопление опыта и оценка результатов лечения больных прободной гигантской пенетрирующей дуоденальной язвой с использованием предложенного способа ручного формирования «трудной» культи ДПК.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 14 пациентов, подвергшихся оперативному лечению в хирургическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Омска по поводу прободной гигантской пенетрирующей дуоденальной язвы в период с июня 2009 г. по май 2015 г. Мужчин было 13 (92,9%), женщин – 1 (7,1%), возраст пациентов – от 43 до 76 лет (в среднем 60,85 года) (95% ДИ: 55,94–65,77).

Критерием включения в исследование было наличие у пациента перфоративной гигантской пенетрирующей дуоденальной язвы (более 2,5 см) при согласии пациента участвовать в исследовании. Критерии исключения: декомпенсированные болезни сердца, легких, печени, почек, когда операцией выбора служило паллиативное вмешательство.

Все пациенты имели длительный язвенный анамнез: от 3-х до 6 лет – 5 человек (35,7%), от 7 до 10 лет – 6 человек (42,9%), более 10 лет – 3 человека (21,4%).

К гигантским дуоденальным язвам отнесены изъязвления размером более 2,5 см. Гигантские дуоденальные язвы во всех случаях являются пенетрирующими. Распреде-

ление пациентов в зависимости от органов, вовлеченных в патологический процесс, отражено в таблице 1.

Стенотическая деформация просвета ДПК при гигантских язвах формируется в области аборального края язвенного дефекта. Декомпенсированный стеноз имел место в 2-х случаях (14,3%), в остальных 13 (85,7%) имела место субкомпенсация. Степень компенсации определялась во время операции по диаметру stenotического отверстия (декомпенсация не более 0,2 см, субкомпенсация – от 0,3 до 1,0 см), размерам желудка и толщине его стенки.

Все пациенты оперированы в стадии химического перитонита: в первые 2 ч от момента перфорации – 7 (50%) человек, от 2 до 6 ч – 5 (42,9%), от 6 до 12 ч – 1 (7,1%) человек.

Оперативное вмешательство всем 14 пациентам произведено в объеме верхнесрединной лапаротомии – дистальной резекции желудка по Бильрот-2 в модификации Гофмейсера – Финстерера. Все рассматриваемые клинические случаи по сложности мобилизации пилорoduоденальной зоны относятся к 3-й категории по модифицированной классификации А. Guarneri [8].

Для решения поставленной задачи предложен способ формирования «трудной» культи ДПК при гигантской осложненной циркулярной язве (патент РФ № 2460474 от 10.09.2012) [11]. Способ реализовался следующим образом: продольно рассекали переднюю стенку луковицы ДПК через перфоративное отверстие, орально до границы резекции и аборально от перфоративного отверстия до линии формирующегося стеноза (рис. 1а).

Мобилизовали ДПК по Кохеру, отделяли острым путем заднюю стенку ДПК на 1 см от дистального края язвенного кратера, пенетрирующего в головку поджелудочной железы, накладывали непрерывный вворачивающий серозно-мышечно-серозный шов (викрил, ПГА 3/0). Первый стежок непрерывного шва делали на задней (мобилизованной) стенке ДПК с захватом серозно-мышечного слоя на расстоянии 0,3 см от дистального края язвенного кратера, пенетрирующего в головку поджелудочной железы, завязывали узел-фиксатор, восстанавливали целостность брюшинного покрова стенки кишки, далее накладывали 4–5 стежков непрерывного вворачивающего серозно-мышечно-серозного шва, не проникая в просвет кишки и погружая внутрь кольцо формирующегося язвенного стеноза, последний вкол выполняли на расстоянии 2,0 см от stenotического отверстия (рис. 1б). Нить затягивали до соприкосновения тканей и формировали второй узел-фиксатор. Далее этой же нитью (викрил, ПГА 3/0) в обратном направлении на расстоянии 0,5 см от первой линии шва выполняли вторую линию серо-серозного шва, затягивая нить до соприкосновения тканей и связывая конец нити с нитью первого узла-фиксатора (рис. 1в). Для уменьшения нагрузки на линию шва на расстоянии 1,5 см краниально и каудально от линии шва накладывали два сближающих серо-серозных узловых шва (рис. 1г). Нити первого и второго узлов-фиксаторов связывали между собой, погружая линию шва внутрь (рис. 1д).

Результаты лечения в ближайшем послеоперационном периоде оценивали по длительности операции, продолжительности стационарного лечения, количеству осложнений и летальных исходов. Исследуемые показатели имели нормальное распределение, среднее арифметическое переменных определялось с учетом 95% доверительного интервала.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от органов, вовлеченных в патологический процесс

Орган, вовлеченный в патологический процесс	Количество пациентов, абс. (n=14)	Количество пациентов, %
Головка поджелудочной железы	14	100
Гепатодуоденальная связка	9	64,3
Желчный пузырь	1	7,1

Отдаленные результаты через год после оперативного вмешательства оценивались по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), а также в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, с расчетом составляющих качества жизни (КЖ) по русскоязычной версии общего опросника SF-36 (Short Form). Показатели КЖ брались в их среднем значении со стандартным отклонением $M \pm \sigma$. Статистический анализ данных исследования проведен с помощью прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0 на операционной платформе Windows XP.

Результаты

Средняя длительность операции составила 145 мин (от 110 до 195 мин) (95% ДИ: 129,5; 160,5); средняя длительность стационарного лечения – 16,3 койко-дня (от 10 до 26 койко-дней) (95% ДИ: 13,8; 18,8). Распределение осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде, отражено в таблице 2.

Раневая инфекция в виде инфицированной серомы (около 5 мл) срединной раны передней брюшной стенки выявлена у одного пациента на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Своевременное опорожнение и адек-

ватное дренирование позволило купировать патологический процесс на 6-е сутки. Структура пневмоний раннего послеоперационного периода включала 2 вида осложнений: в одном случае развилась очаговая правосторонняя пневмония, не повлиявшая кардинально на заживление ран после операции, больной выписан домой на 21-е сутки в удовлетворительном состоянии; во втором случае у пациента 72 лет возникла двусторонняя нижнедолевая деструктивная пневмония, ставшая причиной гибели больного на 26-е сутки на фоне нарастающей легочно-сердечной недостаточности. Послеоперационная летальность со-

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде

Осложнение, возникшее в раннем послеоперационном периоде	Количество пациентов, абс. (n=14)	Количество пациентов, %
Раневая инфекция	1	7,1
Пневмония	2	14,3
Несостоятельность культи ДПК	–	–

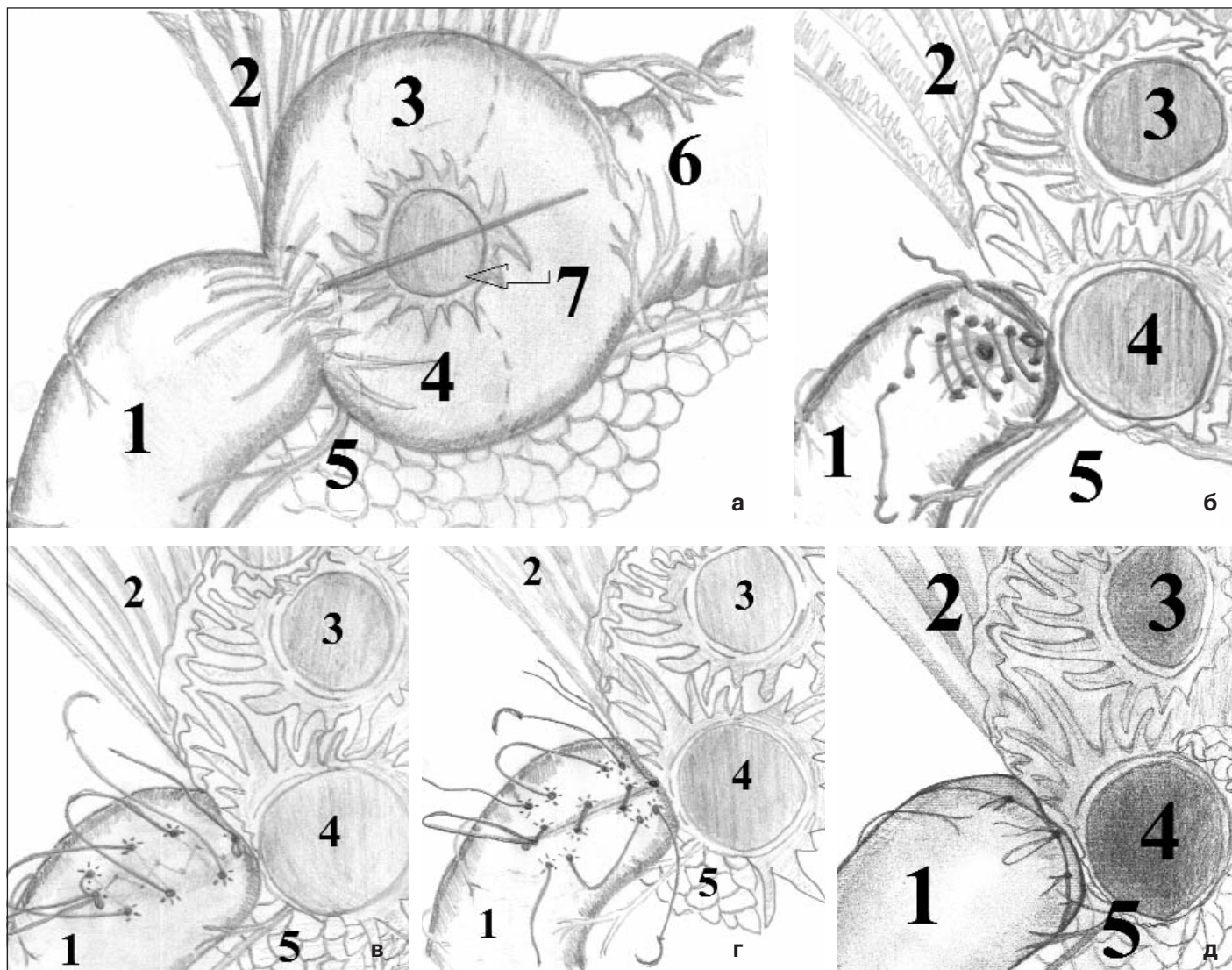


Рис. 1. Схема реализации способа формирования «трудной» культи ДПК при гигантской осложненной циркулярной язве:
 1 – ДПК; 2 – гепатодуоденальная связка; 3 – язвенный кратер пенетрирующий в гепатодуоденальную связку; 4 – язвенный кратер пенетрирующий в головку поджелудочной железы; 5 – фрагмент головки поджелудочной железы; 6 – пилорический отдел желудка; 7 – перфоративное отверстие на передней стенке луковицы ДПК

ставила 7,1%. Других, наиболее часто встречаемых осложнений, связанных с особенностями оперативного вмешательства, в виде несостоятельности культи ДПК, острого послеоперационного панкреатита, синдрома приводящей петли в нашем исследовании не выявлено.

Через год после операции в амбулаторно-поликлинических условиях методом ФГДС обследовано 9 (64,3%) пациентов. Результаты обследования отражены в таблице 3.

Через год после операции при ФГДС отмечен неудовлетворительный результат у одного пациента (11,1%) – язва задней губы желудочно-тощекишечного анастомоза размером 0,7×0,3 см, под фибрином, а также эрозивный гастрит культи желудка. Язва возникла через 8 мес. после операции. Пациент постоянно принимает антисекреторные препараты и наблюдается у гастроэнтеролога.

Результаты обследования 9 (66,7%) больных по опроснику SF-36 через год после операции отображены в таблице 4.

Рассчитаны интегральные средние значения физического (РН – 53,8±20,6) и психологического компонентов здоровья (МН – 60,7±21,7).

Обсуждение

Заживление раны ушитой культи ДПК происходит в условиях хронической ишемии области поражения на фоне ангиосклероза, возникающего при длительно существующем язвенном воспалении, что затрудняет процессы репаративной регенерации.

Предложенный способ формирования культи ДПК в ходе резекции желудка по Бильрот-2 при гигантской циркулярной перфоративной язве в отличие от классических способов имеет важные преимущества:

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от результатов ФГДС через 1 год после операции

Результаты ФГДС через 1 год после операции	Количество пациентов, абс. (n=9)	Количество пациентов, %
Без патологических изменений	6	66,7
Поверхностный гастрит культи желудка	2	22,2
Эрозивный гастрит культи желудка	1	11,1
Язва гастроэюноанастомоза	1	11,1

Таблица 4. Показатели шкал опросника SF-36 через 1 год после операции

Срок проведения опроса	Количество пациентов	Средние показатели шкалы опросника SF-36							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Через 1 год после операции	9	42,2±14,2	55,9±30,0	70,0±21,6	67,3±16,5	56,7±22,4	63,9±22,0	59,3±22,2	62,7±20,0

Примечание: Physical Functioning (PF) – физическое функционирование; Role-Physical Functioning (RP) – ролевое функционирование; Bodily pain (BP) – интенсивность боли; General Health (GH) – общее состояние здоровья; Vitality (VT) – жизненная активность; Social Functioning (SF) – социальное функционирование; Role-Emotional (RE) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; Mental Health (MH) – психическое здоровье.

1) продольное рассечение передней стенки луковицы ДПК, пораженной циркулярным язвенным процессом, позволяет определить степень язвенного стеноза;

2) использование стенотически измененного постбульбарного отдела ДПК в качестве каркаса при формировании культи;

3) использование двухуровневого непрерывного шва, не проникающего в просвет кишки, снижает вероятность инфицирования и увеличивает площадь соприкосновения серозных оболочек сшиваемых стенок, позволяет равномерно распределить нагрузку по всей линии шва и, следовательно, повышает механическую прочность места ушивания.

Средняя продолжительность операции 145 мин (95% ДИ: 129,5; 160,5) и длительность стационарного лечения 16,3 койко-дней (95% ДИ: 13,8; 18,8) не превышают аналогичные сроки лечения при описанном объеме оперативного вмешательства, представленные в литературе [4, 8, 10, 12, 13].

Анализ структуры летальности и осложнений в раннем послеоперационном периоде не выявил отклонений от статистики у других авторов [1, 4, 8, 10, 14]. Отсутствие острого послеоперационного панкреатита обусловлено минимальным контактом с тканью поджелудочной железы во время экстерриторизации пенетрирующего язвенного кратера, синдрома приводящей петли удалось избежать за счет адекватной декомпрессии приводящей петли. В представленной работе не выявлено ни одного случая несостоятельности швов культи ДПК, что связано, возможно, с небольшим количеством представленных случаев. Однако отсутствие этого грозного послеоперационного осложнения даже у представленного количества больных (n=14) свидетельствует о надежности и воспроизводимости предложенного способа формирования «трудной» культи ДПК.

Через год после операции ФГДС выявила единичный неудовлетворительный результат (8,3%) – язву задней губы желудочно-тощекишечного анастомоза, возникшую через 8 мес. после операции. Язва гастроэюноанастомоза – это ахиллесова пята дистальной резекции желудка в модификации Гофмейсера – Финстерера, о чем пишут многие авторы [1, 4, 8].

Сравнение полученных в исследовании послеоперационных показателей КЖ со значениями, представленными в литературных источниках [4], однозначно указывает на положительное восприятие пациентами результатов резекции желудка по Бильрот-2 с применением предложенного оперативного пособия.

Заключение

Использование предложенного способа формирования культи ДПК при гигантских перфоративных циркулярных дуоденальных язвах минимизирует вероятность несостоятельности швов, является воспроизводимым и может быть рекомендовано к применению в клинической практике.

Литература

- Сажин В.П., Бронштейн П.Г., Зайцев О.В. и др. Прободная язва: национальные клинические рекомендации // Матер. XII съезда хирургов России «Актуальные вопросы хирургии». Ростов н/Д, 7–9 октября 2015. 37 с. [Электронный ресурс] http://общество-хирургов.рф/upload/perforated_ulcer.pdf (дата обращения: 16.02.2017) [Sazhin V.P., Bronshteyn P.G., Zajcev O.V. et al. Perforated ulcer National clinical guidelines. // Mater. XII Congress of surgeons of Russia «Actual issues of surgery». Rostov n/D, 7–9 Oct 2015. 37 s. (in Russian) http://общество-хирургов.рф/upload/perforated_ulcer.pdf (date of access: 16.02.2017)].

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

Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

К.м.н. А.В. Черняков

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

РЕЗЮМЕ

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВНК) включают варикозную болезнь, посттромбофлебитический синдром и врожденные пороки развития венозной системы нижних конечностей. Тактика лечения пациентов с ХЗВНК направлена на устранение признаков хронической венозной недостаточности (ХВН), предупреждение прогрессирования процесса и его осложнений, профилактику рецидива заболевания, улучшение качества жизни. Основной вид лечения – консервативный, комплексный, с индивидуально-ориентированным подходом. Одним из препаратов для лечения пациентов с ХЗВНК является кальция добезилат (Докси-Хем®), обладающий комплексным влиянием на венозную систему. Прием Докси-Хема у пациентов с ХЗВНК почти в 2 раза уменьшает частоту ночных судорог и дискомфорт, снижает интенсивность чувства тяжести, болей, парестезий в нижних конечностях и выраженность лимфатических отеков. При этом риск развития неблагоприятных явлений остается низким на протяжении длительного периода, отмечается хорошая переносимость препарата. Для проведения компрессионного лечения используются эластические бинты короткой и средней растяжимости, однако применение компрессионного трикотажа с различной степенью компрессии является более предпочтительным. Хирургическое лечение включает различные методы, применяемые в зависимости от причин, приведших к развитию ХВН.

Ключевые слова: хронические заболевания вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, флеботоники, кальция добезилат.

Для цитирования: Черняков А.В. Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // РМЖ. 2017. № 8. С. 543–547.

ABSTRACT

Modern principles of treatment of patients with chronic diseases of the lower extremity veins
Chernyakov A.V.

Municipal Clinical Hospital 15 named after O.M. Filatov, Moscow
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Chronic diseases of the lower extremity veins include varicose veins, postthrombophlebitic syndrome and congenital malformations of the venous system of the lower extremities. The tactics of treating patients with chronic diseases of the lower extremity veins is aimed at eliminating signs of chronic venous insufficiency (CVI), preventing the progression of the process and its complications, preventing the recurrence of the disease, improving the quality of life. The treatment of such patients is individual and complex. Conservative therapy is the basis. The example of drugs for the treatment of patients with CVD, is calcium dobesilate (Doxi-Hem), which has a comprehensive effect on venous system. Doxi-Hem intaking almost 2 times reduces the frequency of nocturnal convulsions and discomfort in the patients with chronic diseases of the lower extremity veins, reduces the intensity of feelings of heaviness, pain, paresthesias in the lower extremities and the severity of lymphatic edema. At the same time, the risk of developing adverse effects when taking the drug remains low over a long period, and it has a good tolerability. For the compression treatment elastic bands of short and medium stretch are used, however, the use of compression knitted fabrics with varying degrees of compression is more preferable. Surgical treatment includes various methods used depending on the causes that led to the development of CVI.

Key words: chronic diseases of the lower extremity veins, chronic venous insufficiency, varicose disease of the lower extremities, postthrombophlebitic syndrome, phlebotonics, calcium dobezilate.

For citation: Chernyakov A.V. Modern principles of treatment of patients with chronic diseases of the lower extremity veins // RMJ. 2017. № 8. P. 543–547.

Введение

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВНК) включают состояния, связанные с патологическими изменениями на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях венозной стенки и окружающих тканей, что приводит к нарушению венозной гемодинамики с развитием хронической венозной недостаточности (ХВН) различной степени тяжести.

ХЗВНК по степени распространения в популяции встречаются не реже атеросклеротического поражения сосудов.

В разных странах эпидемиологический уровень ХВН составляет от 35 до 60% трудоспособного населения, при этом у 15% из этого числа встречаются различные трофические изменения кожи, в т. ч. трофические язвы [1]. Несколько чаще ХВН встречается у женщин [2].

Этиология

К развитию ХВН приводят следующие заболевания вен нижних конечностей.

1. *Варикозная болезнь нижних конечностей* (ВБНК), встречающаяся у 40% населения [3] и характеризующаяся варикозной трансформацией поверхностных вен и их при-токов (рис. 1).

Развитие заболевания связано с врожденной слабостью соединительной ткани в результате недостаточного синтеза коллагена III типа венозной стенки и повышенного гидростатического давления в венах нижних конечностей при длительном пребывании в вертикальном положении и поднятии тяжестей. Кроме того, у женщин снижение прочности стенки вены зависит от соотношения эстрогенов и гестагенов [4].

2. *Посттромбофлебитическая болезнь* (ПТФБ), связанная с ранее перенесенным тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Признаки ХВН отмечаются практически у всех пациентов, перенесших ТГВ, при этом у 20–50% – в тяжелой форме [5]. В основе развития ХВН на фоне ПТФБ лежит нарушение венозной гемодинамики за счет окклюзии или реканализации вены, а также разрушения клапанного аппарата. Эти причины приводят к перераспределению кровотока в сторону поверхностных вен, что ведет к повышению давления в подкожных венах и их дальнейшей варикозной трансформации.

3. *Врожденные пороки развития вен нижних конечностей* (рис. 2) [6]:

- синдром Клиппеля – Треноне, включающий варикозную трансформацию вен, патологию капилляров, гипертрофию конечностей и деформацию костей;
- синдром Паркса – Вебера, характеризующийся врожденными артериовенозными свищами и аневризмами, гипертрофией пораженных конечностей, варикозным расширением подкожных вен.

Дифференциальная диагностика описанных заболеваний представлена в таблице 1.

Физиологические основы нормального оттока крови из вен нижних конечностей

В нормальных условиях кровь от нижних конечностей оттекает по 3-м сосудистым системам: глубоким (85–90% общего оттока крови), поверхностным (10–15%) и перфорантным венам. Особенностью венозной системы нижних конечностей является продвижение крови от дистальных отделов к сердцу, т. е. против силы тяжести. Такое направление кровотока обеспечивают определенные механизмы [8].

1. *Анатомические особенности строения венозной системы нижних конечностей:*

- клапанный аппарат (обеспечивает ламинарный ток крови в каудальном направлении);
- перфорантные вены, соединяющие глубокую и поверхностную системы (обеспечивают сброс крови из



Рис. 1. Варикозная болезнь правой нижней конечности



Рис. 2. Врожденные флебектазии на латеральной поверхности правого бедра

подкожной венозной системы в глубокую и в норме препятствуют ретроградному сбросу).

2. Проталкивающие силы:

- остаточный градиент давления капилляров (положительное давление, передающееся из артериол в вены, составляющее до 15 мм рт. ст.);
- пассивный компонент опорожнения (внутрисосудистое давление, возникающее за счет эластичности венозной стенки, влияет на объем венозного русла);
- венозный тонус (напряжение венозной стенки за счет собственного тонуса и влияния симпатической системы);
- систоло-диастолическое движение артериальной стенки прилежащей артерии;
- работа мышечно-венозной помпы (компрессия глубоких вен за счет сокращения скелетных мышц голени).

3. Присасывающие силы, возникающие за счет:

- работы сердца (повышение градиента давления между правым предсердием и полыми венами за счет увеличения его емкости на фоне сокращения желудочков);
- дыхательных движений (снижение внутригрудного давления при вдохе приводит к увеличению венозного возврата).

Патофизиология нарушения венозного оттока из нижних конечностей

В основе патогенеза ХЗВНК лежит нарушение венозного оттока из нижних конечностей, основными причинами которого являются [8]:

1) *дискоординация механизмов, обеспечивающих отток крови в норме.* В основе этого механизма лежит утрата функций клапанного аппарата вены, что приводит к нарушению продвижения крови во время работы мышечной помпы голени. При сокращении мышц голени кровь в интактной вене благодаря клапанам стремится в краниальном направлении. Недостаточность клапанов вен при работе мышечной помпы голени приводит к забросу крови в дистальные отделы, повышению венозного давления, повреждению микроциркуляторных сосудов;

2) *снижение пропускной способности вен нижних конечностей.* Возникает при обструкции венозного ствола на фоне тромботического процесса или реканализации при ПТФБ. Характеризуется снижением тока крови по пораженному сосуду, повышением давления в его просвете, приводит к венозной гипертензии;

3) *сердечная недостаточность.* Нарушение сократительной функции сердца приводит к стазу венозной крови в просвете сосуда, венозной гипертензии, расширению диаметра вены и недостаточности клапанов.

Длительное повышение венозного давления, наблюдающееся при ХЗВНК, приводит к увеличению проницаемости венозного колена микроциркуляторного русла и выходу плазмы крови в периваскулярные ткани. В дальнейшем этот процесс сопровождается интерстициальным отеком и полимеризацией фибрина, который в виде манжетки окутывает венулы и артериолы, что ухудшает диффузию веществ и трофику тканей. На фоне локальной гипоксии происходит активация лейкоцитов, которые при выходе в интерстициальные ткани начинают продуцировать различные провоспалительные вещества (лейкотриены, цитокины и т. д.), обуславливая развитие хронического воспаления с клиническими проявлениями дерматита, целлюлита и трофических язв.

БОЛЕЕ 15 ЛЕТ В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



МНОГОЕ МЕНЯЕТСЯ –
ПРОВЕРЕННОЕ ОСТАЕТСЯ

ДОКСИ-ХЕМ®



кальция добезилат капсулы 500 мг №30

- ✓ **Ангиопротектор и антиагрегант**
- ✓ **Снижает повышенную проницаемость сосудов**
- ✓ **Улучшает микроциркуляцию**
- ✓ **Доступен по цене**

Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией

АО «Нижфарм»: Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, Бокс №459,
ул. Салганская, д. 7.



Клинические проявления и классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей

В клинической картине ХЗВНК присутствуют субъективные и объективные признаки. К субъективным признакам относятся болевые ощущения, чувство тяжести и быстрая утомляемость в пораженной конечности. Как правило, максимальной интенсивности они достигают к концу дня и исчезают утром после ночного отдыха. Объективные симптомы – отек дистальных отделов конечности, индурация и гиперпигментация кожных покровов, трофические язвы – связаны с нарушением венозного оттока и трофики.

Для объективизации клинической картины предложены различные варианты классификаций ХЗВНК. С 1994 г. наиболее широко используемой классификацией выраженности клинических проявлений ХЗВНК является международная классификация хронических заболеваний вен CEAP. В основе структуры CEAP лежат следующие разделы:

- 1) клинический (*C-clinical*);
- 2) этиологический (*E-etiological*);
- 3) анатомический (*A-anatomical*);
- 4) патофизиологический (*P-patophysiological*).

В клиническом разделе CEAP определены различные классы ХВН по возрастанию тяжести симптомов:

- класс 0 – без видимых симптомов болезни при осмотре и пальпации, но с характерными жалобами;
- класс 1 – телеангиэктазии и ретикулярные вены;
- класс 2 – варикозно-расширенные вены;
- класс 3 – отеки, боли, тяжесть и быстрая утомляемость в икроножных мышцах;
- класс 4 – трофические расстройства в виде пигментации кожи и липодерматосклероза;
- класс 5 – кожные изменения в сочетании с зажившей трофической язвой;
- класс 6 – кожные изменения в сочетании с открытой трофической язвой.

В этиологическом разделе учитываются причины развития ХЗВНК, в анатомическом – пораженные анатомические области и системы нижних конечностей (глубокие и поверхностные вены, перфоранты), в патофизиологическом – обструкция просвета вены и признаки клапанной недостаточности.

Лечение пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Тактика лечения пациентов с ХЗВНК направлена на устранение признаков ХВН, предупреждение прогрессирования процесса и его осложнений, профилактику рецидива заболевания, улучшение качества жизни [8].

Процесс лечения таких пациентов носит индивидуальный, комплексный характер и включает:

- консервативную терапию;
- компрессионную терапию;
- склеротерапию;
- хирургическое лечение.

Консервативная терапия пациентов с ХЗВНК

Консервативная терапия является основой лечения пациентов с ХЗВНК, направлена на купирование признаков ХВН, предотвращение возможных осложнений и включает различные группы флеботропных препаратов.

Флеботропные препараты повышают тонус венозной стенки, уменьшают ее проницаемость, улучшают лимфоток и микроциркуляцию, как правило, имеют растительное происхождение. Выделяют следующие основные группы флебопротекторов:

- *гамма-бензопироны* – обладают ангиопротекторным и вентонизирующим действием, повышают тонус и уменьшают проницаемость венозной стенки, улучшают микроциркуляцию и лимфатический дренаж;
- *сапонины* – уменьшают проницаемость капилляров и отечность тканей, повышают венозный тонус и обладают незначительным антикоагулянтным эффектом;
- *пикогенолы* – обладают вентоническим эффектом, укрепляют стенку капилляров, блокируют деградацию эластина и коллагена;
- *производные рутина* – повышают тонус гладкой мускулатуры стенки вены, обладают противоотечным действием;
- *производные алкалоидов спорыньи* – обладают адреноблокирующей активностью, расширяют периферические сосуды и повышают венозный тонус;
- *синтетические препараты* – улучшают микроциркуляцию, обладают противовоспалительной и вентонической активностью.

Таблица 1. Структура и дифференциальная диагностика хронических заболеваний вен нижних конечностей (7)

Клинические симптомы	Варикозная болезнь	Посттромбофлебитическая болезнь	Врожденные пороки развития вен
Начало заболевания	Чаще в возрасте 20–40 лет	Чаще в возрасте 40–70 лет	В детском возрасте
Варикозное расширение вен	Чаще бассейн большой подкожной вены (БПВ)	Бассейны большой и малой подкожных вен	Расширение латеральных вен
Варикоз на передней брюшной стенке	Никогда	Часто	Часто
Отек	Появляется через 5–10 лет, в дистальных отделах, к вечеру, переходящий	В начале локализуется на голени и бедре, постоянный	Возникает в младенческом возрасте или позже, постоянный
Трофические расстройства	Развиваются через 5–10 лет, прогрессируют медленно, локализуются в н/з голени на медиальной поверхности	Развиваются через 3–5 лет после начала заболевания, часто до появления варикоза, быстро прогрессируют, нередко циркулярные	Редко, появляются после 30 лет. Чаще локализуются на латеральной поверхности голени
Пигментные пятна	Отсутствуют	Отсутствуют	Отмечаются более чем у 90% больных
Изменение конечности	Отсутствует	Отсутствует	Пораженная конечность длиннее на 2–5 см. Характерен гипертрихоз

Примером синтетического препарата для лечения пациентов с ХЗВ является кальция добезилат (Докси-Хем®) [9]. Препарат обладает комплексным влиянием на венозную систему за счет уменьшения агрегации тромбоцитов, вязкости плазмы и цельной крови, проницаемости капилляров, снижения уровня фибриногена и повышения уровня фибринолитической активности плазмы крови [10–12].

Эффективность препарата в лечении пациентов с признаками ХВН доказана во многих исследованиях. На основе анализа данных 10 рандомизированных исследований А. Ciarroni сделал вывод о том, что применение кальция добезилата привело к двукратному снижению частоты ночных судорог и дискомфорта по сравнению с плацебо у пациентов с ВБНК. При этом частота побочных эффектов достоверно существенно не отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших плацебо [11].

По данным F. Flota-Cervera [12], прием препарата приводил к достоверному снижению выраженности болевого синдрома, тяжести, судорог и парестезий в нижних конечностях, а также улучшал скорость лимфооттока, что приводило к снижению лимфовенозного отека.

В двойном слепом рандомизированном исследовании E. Rabe [13] на основании анализа результатов лечения пациентов с ХЗВ СЗ–С5 по СЕАР отмечен благоприятный эффект на фоне применения кальция добезилата вне зависимости от использования компрессионного трикотажа.

Оценка развития нежелательных явлений и осложнений при приеме кальция добезилата подробно дана в обзоре H. Allain [14]. Согласно обзору, риск развития неблагоприятных явлений на фоне приема препарата является низким и имеет постоянный характер. При этом нежелательные реакции включают такие проявления, как лихорадка, желудочно-кишечные расстройства, кожные реакции, артралгия, агранулоцитоз, и в большинстве случаев не связаны с фармакологическими свойствами препарата. Смертельных случаев, непосредственно связанных с приемом кальция добезилата, не зарегистрировано.

Компрессионное лечение

Компрессия наряду с медикаментозной терапией является основой лечения пациентов с ХЗВНК. Эффективность применения компрессионного трикотажа обусловлена уменьшением диаметра поверхностных вен с уменьшением или исчезновением рефлюкса в них, увеличением скорости кровотока в глубоких венах нижних конечностей, повышением эффективности работы мышечно-венозной помпы, снижением остаточного объема крови в нижних конечностях, усилением лимфооттока [8]. Для компрессионного лечения используются *эластические бинты* короткой и средней растяжимости, однако применение *компрессионного трикотажа* с различной степенью компрессии является более предпочтительным. Компрессионная терапия может применяться длительно (в рамках консервативного лечения) или в течение короткого периода (после хирургического лечения по поводу ВБНК).

К компрессионной терапии относится *пережимающая компрессия*, характеризующаяся созданием переменного давления на нижние конечности при использовании специальных устройств, куда в определенном режиме нагнетается воздух или ртуть. Пережимающая компрессия хорошо зарекомендовала себя в лечении пациентов с хронической венозной и лимфовенозной недостаточностью [8].

Оперативное лечение ХЗВНК

Хирургическое лечение пациентов с ХЗВНК включает различные методы, применяемые в зависимости от причин, приведших к развитию ХВН.

1. Хирургические методы лечения пациентов с ХЗВНК. Целью хирургического лечения пациентов с ВБНК является удаление варикозно-измененных вен и ликвидация венозных рефлюксов. К основным направлениям в лечении пациентов с ВБНК относятся [8]:

- удаление пораженных стволов БПВ с варикозно-измененными притоками и некомпетентными перфорантами с использованием специализированных зондов и крючков (комбинированная флебэктомия с применением зонда Бэбкока и крючков Варади, Мюллера);
- перевязка устья БПВ и малой подкожной вены (МПВ) с последующей облитерацией их стволов с использованием низких температур (криодеструкция), склерозантов (склерооблитерация), фотокоагуляции и лигатурных методов;
- удаление стволов БПВ и МПВ с дальнейшей склерооблитерацией притоков;
- применение малоинвазивных методов лечения (радиочастотная абляция вен нижних конечностей, лазерная фотокоагуляция и т. д.).

В настоящее время большое внимание уделяется косметическому эффекту оперативного лечения пациентов с ВБНК, что обуславливает все большее распространение мини-инвазивных методов.

2. Хирургическое лечение пациентов с посттромбофлебитическим синдромом вен нижних конечностей. Основными причинами развития ХВН при ПТФБ являются клапанная недостаточность и нарушение провета вены.

Коррекция недостаточности клапанов глубоких вен нижних конечностей выполняется при значимом патологическом рефлюксе от проксимальных отделов до уровня подколенной ямки или лодыжки длительностью более 2 с. Применяются экстравазальные (коррекционная синтетическая спираль Введенского) и интравазальные (вальвулопластика) методы. При венозных рефлюксах и без признаков ХВН данное лечение доказанного эффекта не имеет.

Восстановление проходимости венозного сосуда применяется достаточно редко в виде стентирования вен подвздошно-кавального сегмента в качестве дополнения к регионарному катетерному тромболизису при остром венозном тромбозе.

Заключение

Лечение пациентов с ХЗВНК является сложной и многокомпонентной задачей. Современные методы лечения включают консервативные (лекарственные средства, эластическая компрессия), устраняющие клинические проявления болезни, и хирургические (традиционные и малоинвазивные) методы, влияющие на звенья патогенеза заболевания. Медикаментозная терапия является базисным компонентом лечения пациентов с ХЗВНК, а применение синтетических лекарственных средств (кальция добезилата) наряду с адекватной эластической компрессией позволяет практически полностью купировать проявления ХВН.

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

Топические кортикостероиды в проктологической практике

Бланка Гавликова

Отдел Глобального клинического развития, Интендис ГмбХ, Берлин, Германия;
Третий медицинский факультет, Карлов университет в Праге, Чехия

РЕЗЮМЕ

Топические кортикостероиды и местные анестетики много лет применяются в проктологической практике для купирования симптомов аноректальных заболеваний (боль, зуд и кровотечение). В настоящей статье рассматривается клиническая картина аноректальных заболеваний, основные принципы лечения геморроидальной болезни (ГБ) с акцентом на местные лекарственные препараты для симптоматической терапии и их ингредиенты (протектанты, анальгетики, сосудосуживающие и вяжущие вещества, антисептики, кератолитики, анестетики и стероиды). Обоснована необходимость применения комбинированных топических препаратов в лечении аноректальных заболеваний, особенно для купирования воспаления при ГБ, анальной экземе и других заболеваниях, с акцентом на улучшение качества жизни пациентов, постоянно испытывающих боль и дискомфорт. Обсуждаются сила действия кортикостероидов (КС) на основании Анатомо-терапевтическо-химической классификации, фармакокинетические свойства топических комбинаций. Приведены данные по эффективности и безопасности комбинаций топических КС и местных анестетиков – кремов и свечей на основании результатов клинических исследований и опыта применения препаратов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: геморроидальная болезнь, аноректальные заболевания, топические глюкокортикостероиды, местные анестетики, комбинированные препараты.

Для цитирования: Бланка Гавликова. Топические кортикостероиды в проктологической практике // PMЖ. 2017. № 8. С. 548–552.

ABSTRACT

Topical corticosteroid therapy in proctology indications

Blanka Havlickova

Global Clinical Development, Intendis GmbH, Berlin, Germany;
Third Faculty of Medicine, Charles University Prague, Prague, Czech Republic

Topical corticosteroids and local anaesthetics have been used for many years to relieve symptoms of anorectal diseases, such as pain, pruritus and bleeding. This article addresses clinical manifestation and symptoms of anorectal disease, main principles of treatment of haemorrhoidal disease, with special attention to topical therapeutic agents for the symptomatic treatment and their ingredients (protectants, analgesics, vasoconstrictors, astringents, anaesthetics, keratolytics, analgesics and steroids). The paper highlights why topical medications are necessary for the treatment of anorectal diseases, especially of inflammatory symptoms of haemorrhoids, anal eczema and others, particularly with respect to improving the quality of life of patients living with the pain and discomfort associated with such symptoms. Corticosteroid potency is discussed using the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system. It also demonstrates the efficacy and safety of combinations of topical corticosteroids and local anaesthetics in cream and suppository through reference to clinical trials data and real life clinical experience with these products.

Key words: hemorrhoidal disease, anorectal diseases, topical corticosteroids, local anesthetics, combination therapy.

For citation: Blanka Havlickova. Topical corticosteroid therapy in proctology indications // RMJ. 2017. № 8. P. 548–552.

Введение

Аноректальные заболевания (АЗ), такие как геморрой, анальная экзема и анальные трещины, часто развиваются у жителей индустриально развитых стран. От 50 до 90% населения США и Европы хотя бы раз в жизни сталкиваются с данной проблемой [1–4]. Геморроидальная болезнь (геморрой, ГБ) – наиболее распространенная причина ректального кровотечения у взрослых и, как правило, один из самых частых диагнозов практически при любой симптоматике АЗ [5].

Хотя ГБ встречается очень часто, ее истинная распространенность остается неизвестной и может быть недооценена из-за большой доли относительно бессимптомных пациентов. Naas et al. [2] указывали, что распространенность ГБ может достигать 82% у бессимптомных лиц и 88% – у людей с симптоматикой. В то же время многие неспецифические симптомы АЗ механически или ложно при-

писываются ГБ без соответствующего обследования. Частота ГБ возрастает с возрастом [3] и наиболее часто наблюдается между 30 и 60 годами, однако может развиваться в любом возрасте, даже в детском [6].

Хотя врачи считают, что причинами ГБ являются хронический запор, длительное сидение и сильное напряжение, на сегодня накоплено недостаточно данных в поддержку таких причинно-следственных связей. К другим факторам риска развития геморроя традиционно относят беременность, наследственность, высокий социально-экономический статус, хроническую диарею, заболевания печени, ожирение, повышенное давление покоя анального канала, повреждение спинного мозга, снижение мышечного тонуса прямой кишки, состояние после операции на прямой кишке, эпизиотомию, а также анальный секс [7, 8].

Хотя геморрой и другие АЗ не представляют опасности для жизни, пациенты могут страдать от таких мучительных симптомов, как болезненная дефекация, зуд, мокнутие ран и кровотечение, что ограничивает их социальную активность и снижает качество жизни. В рандомизированном контролируемом исследовании у 70% пациентов с геморроем наблюдалось ухудшение самочувствия [9]. Трудности в общественной жизни были отмечены у достоверно большей доли пациентов с геморроем (36%) по сравнению с контрольной группой (2%, $P < 0,0001$) [9], что связано, например, с ограничениями в спорте, путешествиях.

Несмотря на все более широкое использование хирургических методик лечения геморроя, топические препараты по-прежнему часто используются в клинической практике в качестве средств первой линии. В настоящей статье обсуждается, почему АЗ, в особенности ГБ, хорошо поддаются местному лечению, а также приводятся клинические данные по топическому препарату, содержащему анестетик в комбинации с кортикостероидом (КС).

Клиническая картина АЗ

АЗ проявляются различными видами воспалительных изменений кожи и слизистых оболочек прямой кишки, анальной и перианальной областей. Они могут иметь вид глубоких или поверхностных изъязвлений, анальных трещин или анальных свищей, геморроя, перианального тромбоза, проктита, анальной и перианальной экземы, а также ирритативного перианального дерматита, который проявляется воспалительной эритемой, мокнутием и эрозиями и бывает вызван ферментами фекалий, местными препаратами или микотической и бактериальной инфекцией [10–12]. Геморрой обычно оценивают, используя классификацию Goligher [13], выделяющую 4 стадии болезни на основании кровотечения, пролапса прямой кишки и его вида. Наиболее распространенные симптомы ГБ – перианальный зуд и жжение (*pruritus ani*), при этом зачастую они носят тяжелый характер и сопровождаются непреодолимой потребностью в расчесывании, появлением ярко-красной крови на туалетной бумаге после опорожнения кишечника, болезненности и дискомфорта во время и сразу после опорожнения кишечника, ощущением неполного опорожнения кишечника, перианальным отеком, эритемой, мокнутием, недержанием кала. Важную роль в развитии ГБ играет воспаление, особенно в появлении кожных симптомов [14].

Лечение геморроидальной болезни

Выбор терапии зависит в первую очередь от тяжести заболевания. Большинство симптомов геморроя могут быть успешно устранены путем увеличения содержания волокон в пище, продуктов, размягчающих стул, увеличения потребляемой жидкости, регулярных физических упражнений и улучшения гигиены [7, 8, 15].

Консервативная медикаментозная терапия включает пероральные и местные препараты. Прием рутозида, гидросмина, центеллы азиатской (*centella asiatica*), флавоноидов, растительных экстрактов уменьшает хрупкость капилляров и улучшает микроциркуляцию при венозной недостаточности [16]. Топические препараты с обезболивающим и противовоспалительным эффектом обеспечивают быстрое купирование дискомфорта, зуда, боли и кровотечения. Инвазивные виды лечения, такие как склеротерапия, коагуляция, перевязка узлов и хирургическое вмеша-

тельство, показаны пациентам с тяжелыми формами заболевания или при сохранении симптомов после нескольких месяцев консервативной терапии [7, 8].

Каждое АЗ полиэтиологично, обычно носит хронический характер и зачастую требует индивидуальной схемы терапии. Основные цели местного лечения – уменьшение воспаления, купирование симптомов болезни, возвращение пациента к нормальной жизнедеятельности.

Местные лекарственные препараты для симптоматической терапии ГБ

На всех стадиях ГБ показаны препараты для симптоматического лечения: стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, вяжущие и смягчающие вещества или их комбинации [17, 18].

Местные препараты также используются в качестве вспомогательных средств при склеротерапии или хирургических вмешательствах. Большинство из них помогают пациенту поддерживать личную гигиену и облегчают зуд и боль. Наиболее часто используемые в проктологии формы препаратов – это кремы и мази для перианальной и анальной областей и ректального введения, а также ректальные свечи.

Местные препараты содержат следующие ингредиенты (отдельно или в комбинации) [19].

Протектанты (защитные средства): гель гидроксида алюминия, масло какао, глицерин, каолин, ланолин, минеральное масло, белый вазелин, крахмал, оксид цинка и др. Защитные средства предотвращают раздражение перианальной области путем формирования физического барьера на коже, который препятствует контакту раздраженной кожи с выделениями из прямой кишки. Такой барьер уменьшает раздражение, зуд, боль и жжение.

Анальгетики: ментол, камфора и смола можжевельника – уменьшают боль и зуд.

Сосудосуживающие средства: эфедрин, адреналин и фенилэфрин – уменьшают боль и зуд благодаря умеренному анестезирующему эффекту. Вазоконстрикторы увеличивают продолжительность действия местных анестетиков на нервные окончания.

Вяжущие вещества: каламин и гамамелис – вызывают коагуляцию белков в клетках перианальной области или выстилающих анальный канал, что обеспечивает сухость кожи и облегчает жжение, зуд и боль.

Антисептики: борная кислота, фенол, бензалкония хлорид, хлоргексидин и др. – уменьшают бактериальную контаминацию из прямой кишки.

Кератолитики: резорцин и др. – позволяют препаратам, нанесенным на анальную и перианальную области, проникать в более глубокие ткани.

Местные анестетики: топические противогеморроидальные препараты часто содержат местные анестетики для уменьшения боли и зуда. Местные анестетики обеспечивают местную потерю чувствительности (анестезию) путем блокирования нервного импульса в области нанесения препарата. Первичная точка приложения – мембрана аксональной клетки, где анестетики взаимодействуют с натриевыми каналами. После нанесения на больную область местные анестетики обеспечивают немедленное уменьшение зуда и боли. Местные анестетики амидного типа – прамокаин, лидокаин гидрохлорид и цинхокаин гидрохлорид – наиболее часто применяются в проктологии. Они предпочтительнее соединений сложного эфира (прокаина, бензокаина и

тетракаина), которые метаболизируются в парааминобензойную кислоту и чаще вызывают аллергические реакции и сенсibilизацию кожи [20].

Стероиды: около 60% всех топических антигеморроидальных препаратов содержат КС, оказывающие противовоспалительный, противоаллергический и противозудный эффекты. КС диффундируют в клетки и связываются со стероидными рецепторами в цитоплазме, образуя стероид-рецепторный комплекс [21]. Активированный комплекс связывается со специфическими последовательностями ДНК и модифицирует транскрипцию генов, что в итоге влияет на синтез медиаторов воспаления [22]. В результате уменьшаются дилатация капилляров, межклеточный отек и инфильтрация тканей, подавляется капиллярная пролиферация [23].

Обоснование целесообразности применения комбинированных препаратов для лечения воспалительных АЗ

Антигеморроидальные препараты чаще всего представляют собой комбинации различных веществ. Фиксированные комбинации топических антигеморроидальных препаратов, содержащие КС (гидрокортизон, преднизолон, флуоркортолон) и местный анестетик (цинхокаин, лидокаин), широко используются в клинической практике [17, 18, 24, 25]. Такие комбинации не обеспечивают полного излечения ГБ, но они успешно купируют симптомы и улучшают качество жизни пациентов.

Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антипролиферативное, сосудосуживающее и антиэкссудативное действие КС проявляется в уменьшении воспаления, вазодилатации, кровотечения, тем самым обеспечивая процесс заживления и приводя к облегчению симптомов (боль, зуд и др.). Поскольку механизм действия КС опосредован экспрессией и подавлением клеточных белков, эффект не может наступить моментально. И в этом случае важна комбинация с быстродействующим местным анестетиком, который обеспечивает купирование боли и зуда сразу после применения.

Помимо двойного механизма действия, комбинированные препараты обладают еще одним преимуществом: для пациента легче использовать 1 средство, а не 2 по отдельности, это повышает комплаентность и обеспечивает соблюдение режима лечения. Более того, фиксированная комбинация активных ингредиентов гарантирует применение компонентов в необходимых пропорциях и дозировках.

Сила действия кортикостероидов

Большинство синтетических КС являются производными кортизола и обладают большой противовоспалительной активностью и биодоступностью. Способность КС уменьшать воспалительные кожные реакции можно количественно оценить и классифицировать по непрямым тестам, таким как тест на вазоконстрикцию и тест подавления УФ-индуцированной эритемы. Тест на вазоконстрикцию используется для оценки силы действия топического КС, поскольку существует корреляция между вазоконстрикцией под действием КС и его эффективностью в клинической практике [26, 27]. Эта фармакологическая модель принята для прогнозирования клинической эффективности и местной биодоступности и является основой для классификации топических КС по силе действия Miller и Munro [28].

В Европе для оценки силы действия КС наиболее часто используется Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical), разработанная Всемирной организацией здравоохранения. В соответствии с этой классификацией топические КС разделяются на 4 группы: группа I – слабые (гидрокортизон, преднизолон); группа II – с умеренной эффективностью (дексаметазон, триамцинолон); группа III – сильнодействующие (бетаметазон, дифлукортолон); группа IV – очень сильнодействующие (клобетазол, галцинонид).

Фармакокинетические свойства топических комбинаций

Из-за более высокой липофильности кортикоидные эфиры, такие как преднизолона капроат, флуоркортолона пивалат, флуоркортолона капроат и дифлуоркортолона валерат, проникают через кожу легче, чем свободные кортикоидные спирты. Поэтому они часто используются в составе местных препаратов. Эти 21-эфирные КС обычно являются пролекарствами и частично гидролизуются в коже до свободного КС [29], который быстрее связывается с глюкокортикоидным рецептором, чем исходное соединение.

Для достижения эффекта при применении местных противовоспалительных препаратов не требуется их поступление в системный кровоток, однако для оценки риска развития системных побочных эффектов КС необходимо знать о степени системной биодоступности КС после ректального или перианального применения. В одной работе при повторном применении свечей абсорбция КС и лидокаина в равновесном состоянии оценивалась после введения 2-х суппозиторий с содержанием в каждом 1 мг флуоркортолона пивалата и 40 мг лидокаина гидрохлорида (Релиф Про, который использовался в исследованиях под торговым названием Долопрокт). По результатам исследования после местного ректального применения флуоркортолона пивалата системная биодоступность составила около 5% для суппозиторий и 15% для ректального крема. Биодоступность лидокаина оказалась сходной с ректальным кремом и суппозиторием (24–30% от применяемой дозы) [30]. Уровень лидокаина в плазме крови после ректального введения лидокаина гидрохлорида (в составе ректального крема Релиф Про) составил 0,1 мкг/мл. Для сравнения: влияние на сердечно-сосудистую систему наблюдается только при уровне лидокаина в плазме крови в 20–50 раз превышающем эти значения, а побочные эффекты со стороны нервной системы – при уровне лидокаина более 5–6 мкг/мл. Таким образом, при применении ректального крема Релиф Про в соответствии с рекомендациями производителя не предполагается развитие токсических эффектов [30]. Исследования кремов, содержащих флуоркортолона пивалат или флуоркортолона капроат, показывают, что флуоркортолона пивалат проникает в кожу быстрее, чем флуоркортолона капроат, что приводит к более быстрому эффекту и более длительному действию в месте нанесения [31].

Важен и состав вспомогательных веществ лекарственной формы, поскольку они могут влиять на эффективность (т. е. абсорбцию), переносимость и аппликационные свойства активного ингредиента. Как кремы, так и мази содержат смесь наполнителей на водной и масляной основах. Более высокая доля масляной основы в составе мази увеличивает абсорбцию активных ингредиентов. Кремы, ко-

торые быстро впитываются через эпидермис, обычно предпочтительны в случае острых и подострых дерматозов в областях, склонных к появлению опрелости (перипанальная область), но более выраженные окклюзионные свойства мазей могут иметь преимущества в случае хронических процессов (например, лихенификация при анальной экземе) [31, 32].

Эффективность отдельных комбинаций по результатам клинических исследований

Комбинированный препарат, содержащий флуоркортолона пивалат в сочетании с лидокаина гидрохлоридом (Релиф Про), сравнивали с комбинацией «бетаметазона валерат + лидокаина гидрохлорид + фенилэфрина гидрохлорид» (препарат 1) и комбинацией «триамцинолона ацетонид + лидокаина гидрохлорид + нистатин» (препарат 2) в 2-х рандомизированных открытых исследованиях, в одном из которых применялись мазевые формы [33], в другом – суппозитории [34]. Все пациенты в обоих исследованиях проходили лечение по поводу анальной экземы в связи с ГБ.

В конце исследования проводилась оценка динамики субъективных (боль, жжение, зуд) и объективных (эритема, отек, поверхностная анальная трещина, спазм сфинктера, трещины на коже, мокнутие, лихенификация, шелушение и инфицирование *Candida albicans*) симптомов, по мнению пациента и врача. Пациенты ранжировали симптомы как «тяжелые», «легкие» или «отсутствуют» до, во время и после лечения. Кроме того, пациенты и врачи оценивали терапевтический эффект как «хороший», «умеренный» или «плохой».

В первом исследовании [33] пациенты применяли Релиф Про (n=117), препарат 1 (n=115) и препарат 2 (n=117) в форме мазей для нанесения в анальной/перипанальной области дважды в день – до исчезновения симптомов или максимум 20 дней. Высокая частота улучшения как субъективных, так и объективных симптомов выявлена относительно всех 3-х препаратов. Эффективность препарата Релиф Про была аналогична или превосходила препараты сравнения, но различия не достигли статистической значимости. Врачи и пациенты оценили эффективность всех 3-х препаратов как «хорошую» в 72–85% случаев.

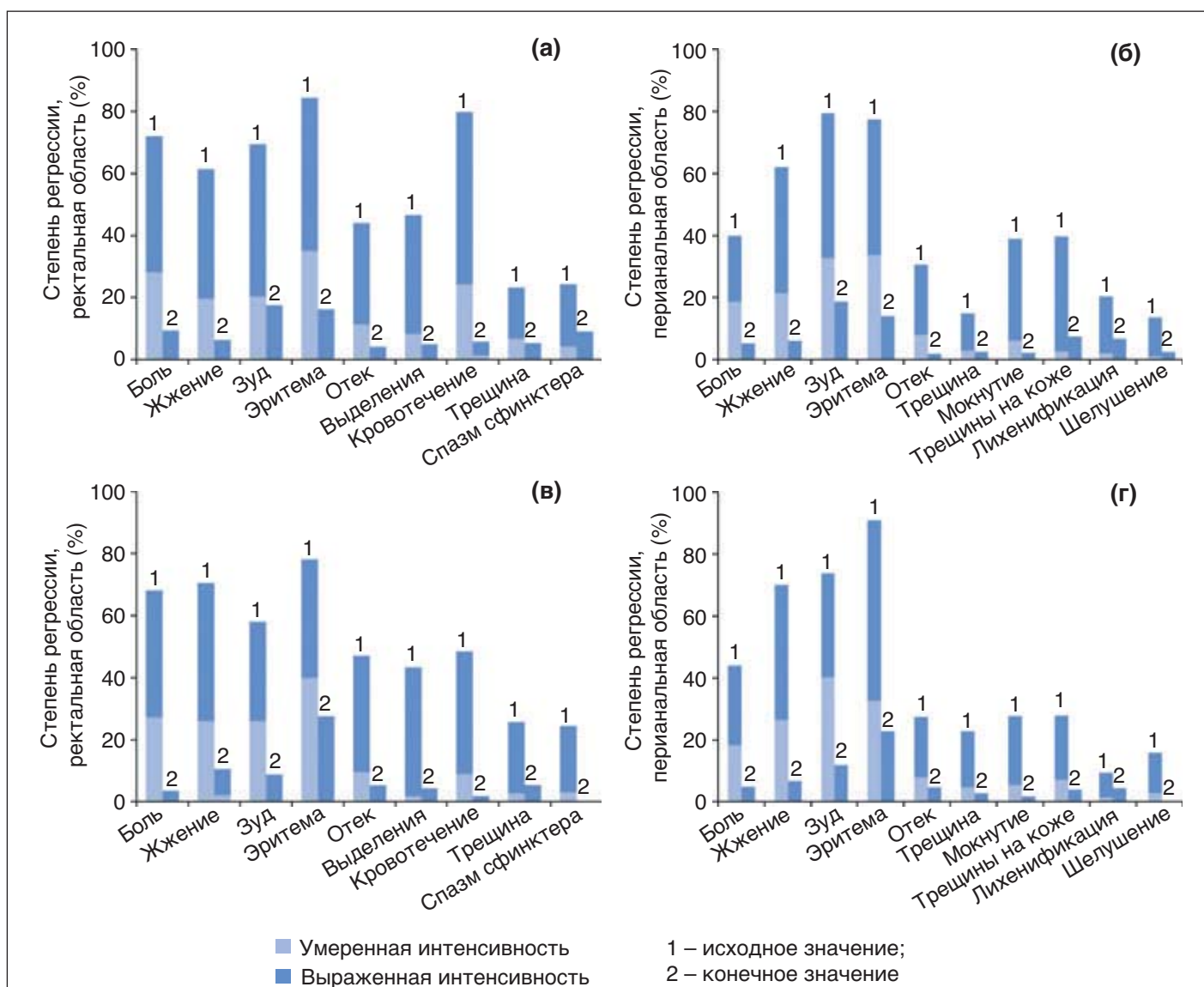


Рис. 1. Оценка регрессии отдельных симптомов в ректальной (а, в) и перипанальной (б, г) областях врачами и пациентами через 1–3 нед. от начала лечения: кремом Релиф Про + суппозиторий* (а, б) либо только кремом Релиф Про** (в, г) (35).

* флуоркортолона пивалат 0,05% (1 мг) и лидокаина гидрохлорид 2,2% (40 мг) на суппозиторий.

** флуоркортолона пивалат 0,1% (1 мг/г) и лидокаина гидрохлорид 2% (20 мг/г).

Во втором исследовании [34] пациенты применяли Релиф Про (n=109), препарат 1 (n=112) и препарат 2 (n=113) в виде суппозиторий (по 1 свече 2 р./сут в течение 20 дней). Как и в первом исследовании, улучшение симптомов наблюдалось во всех 3-х группах, что объясняется выраженным противовоспалительным действием КС. Таким образом, исследования показали, что динамика на фоне лечения препаратом Релиф Про аналогична или лучше, чем при использовании препаратов сравнения.

Проведено несколько неконтролируемых исследований с участием 929 пациентов, страдавших воспалением прямой кишки или анальной области, включая ГБ [35–38]. Пациенты получали крем или свечи Релиф Про или их комбинацию до 4-х недель, большинство пациентов проходили курс лечения от 8 до 21 дня.

Оценивали эффективность лечения по вышеописанной методике. Высокая частота улучшения показателей была отмечена во всех исследованиях, особенно эффективно купировались боль и зуд. Врачи и пациенты оценили эффективность как «хорошую» более чем в 80% случаев. Отмечена хорошая переносимость лечения.

Результаты одного исследования (исследование 5710) [35] по сравнению эффективности лечения кремом Релиф Про (нанесение в ректальной и периаанальной областях) и лечения кремом Релиф Про в сочетании с ректальными суппозиториями представлены на рисунке 1.

На основании результатов исследований и более чем 20-летнего клинического опыта можно сделать вывод, что комбинация флуоркортолона пивалата и лидокаина гидрохлорида эффективна при лечении воспаления и других симптомов ГБ.

Переносимость и безопасность

Во избежание развития системных побочных эффектов в препаратах для ректального и периаанального применения предпочтительно использование КС и анестетиков с ограниченной биодоступностью. При применении препарата в соответствии с инструкцией в редких случаях могут развиваться аллергические кожные реакции. В целом при использовании комбинации «КС + анестетик» для лечения АЗ отмечается весьма благоприятный профиль безопасности. Периодический обзор безопасности вышеупомянутых препаратов, представленных на рынке уже более 40 лет, показал, что среди десятков миллионов случаев применения меньше чем у 1% пациентов развились неблагоприятные явления и все они были незначительными [30].

В клинических исследованиях Релиф Про с участием более 1100 пациентов побочные эффекты возникли примерно у 30 пациентов (менее 3%) [35–38]. Для обеих форм наиболее частыми нежелательными реакциями были зуд и жжение, в основном умеренные по выраженности. У некоторых пациентов на фоне применения свечей развилась диарея. В рандомизированных контролируемых исследованиях характер и количество побочных эффектов были схожи во всех 3-х группах [33, 34]. Число побочных эффектов, зарегистрированных в связи с применением Релиф Про в реальной клинической практике на протяжении более 25 лет, крайне низкое [30].

Заключение

Большинство людей хотя бы один раз в жизни встречаются с симптомами ГБ в той или иной степени. Чаще всего назначается консервативная терапия, краеугольный

камень которой – изменение образа жизни, включая диету и физические упражнения. Дополнительное применение местных препаратов позволяет быстро купировать симптомы и нивелировать наиболее дискомфортные проявления ГБ, возобновить нормальную жизнедеятельность и вернуть хорошее самочувствие. Преимуществами комбинированных препаратов являются сочетание нескольких эффектов и высокая приверженность пациентов рекомендациям. Выраженное противовоспалительное действие топических КС приводит к быстрому купированию боли, зуда и объективных признаков воспаления при АЗ (отек и эритема). Это особенно актуально в случае ущемленного и тромбированного геморроя, когда наблюдается сильное воспаление тканей. Пациенты с внутренним геморроем III или IV стадии могут пройти курс лечения топическим КС для уменьшения отека и воспаления перед хирургическим вмешательством. Добавление анестетика к КС позволяет практически сразу же купировать боль и зуд. Быстрое наступление обезболивания при действии местного анестетика позволяет без страданий дождаться наступления противовоспалительного эффекта КС. Использование комбинаций КС и анестетика для местного лечения АЗ, включая ГБ, основано на многолетнем клиническом опыте, продемонстрировавшем хороший клинический эффект и благоприятный профиль безопасности. Значительное улучшение качества жизни пациентов позволяет отнести данные комбинированные препараты к крайне актуальным и удовлетворяющим основные потребности при лечении внутреннего и наружного геморроя, зуда, анальных трещин, проктита и анальной экземы.

Реферат подготовлен редакцией PMЖ по материалам статьи B. Havlickova «Topical corticosteroid therapy in proctology indications». Alimentary pharmacology & therapeutics. 2010. Vol. 31. P. 19–32.

Литература

1. Dennison A.R., Wherry D.C., Morris D.L. Hemorrhoids: nonoperative management. Surg Clin North Am. 1988. Vol. 68. P. 1401–1409.
2. Haas P.A., Haas G.P., Schmaltz S. et al. The prevalence of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1983. Vol. 26. P. 435–439.
3. Johanson J.F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation: an epidemiologic study. Gastroenterology. 1990. Vol. 98. P. 380–386.
4. Bleedy R., Pena J.P., Rothenberger D.A. et al. Symptomatic haemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. Dis Colon Rectum. 1992. Vol. 35. P. 477–481.
5. Kuehn H.G., Gebbensleben O., Hilger Y. et al. Relationship between anal symptoms and anal findings. Int J Med Sci. 2009. Vol. 6. P. 77–84.
6. Wienert V., Litz H., Raulf F. Handbuch Haemorrhoidalleiden. Uni-Med Brennen. 2008. Vol. 30.
7. Kaidar-Person O., Person B., Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. J Am Coll Surg. 2007. Vol. 204. P. 102–117.
8. Acheson A.G., Scholefield J.H. Management of haemorrhoids. BMJ. 2008. Vol. 336. P. 380–383.
9. Johannsson H., Graf W., Pahlman L. Bowel habits in haemorrhoid patients and normal subjects. Am J Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 401–406.
10. Weichert G.E. An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther. 2004. Vol. 17. P. 129–133.
11. Wacker J., Hartschuh W. Differential diagnosis of chronic perianal dermatitis. Premalignant and malignant disorders (Article in German). Hautarzt. 2004. Vol. 55. P. 266–272.
12. Kranke B., Trummer M., Brabek E. et al. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients (Article in German). Wien Klin Wochenschr. 2006. Vol. 118. P. 90–94.
13. Hardy A., Chan C.L.H., Cohen C.R.G. The surgical management of haemorrhoids: a review. Dig Surg. 2005. Vol. 22. P. 26–33.
14. Weyandt G. Proctology. J Dtsch Dermatol Ges. 2007. Vol. 5. P. 503–519.
15. Chand M., Nash G.F., Dabbas N. The management of haemorrhoids. Br J Hosp Med. 2008. Vol. 69. P. 35–40.

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

9-10 НОЯБРЯ 2017

Конгресс Центр ПМГМУ имени И.М. Сеченова,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

ТЕМАТИКИ:

- Программы ускоренного восстановления в хирургии
- Эндовидеохирургия и роботизированная хирургия
- Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в Фаст Трак хирургии
- Антибиотикопрофилактика и противомикробная терапия в периоперационном периоде
- Нутритивная поддержка и лечебное питание в периоперационном периоде
- Профилактика и лечение тромботических осложнений у хирургических больных
- Проблемы обезболивания хирургического больного в периоперационном периоде
- Реабилитация хирургического пациента в аспекте программ ускоренного восстановления
- Fast Track технологии в различных областях хирургии: колопроктология, урология, гинекология, травматология, ортопедия и др.

ОРГАНИЗАТОР



ПРИ УЧАСТИИ



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140,

Моб.: +7 (926) 918-96-80,

E-mail: fast-track2017@ctogroup.ru



Избавление от препятствий на пути в туалет¹

ГЕМОРРОЙ



Суппозитории «Релиф Ультра»
с гидрокортизоном и сульфатом
цинка для лечения трещин
и эрозии заднего прохода

«Релиф» (суппозитории и мазь)
с фенилэфрином для лечения
хронического геморроя, проявляющегося
кровоточивостью², отёком, зудом

«Релиф Про» (суппозитории и мазь)
с лидокаином и флуокортолоном для лечения острого
геморроя, проявляющегося выраженной болью, отёком,
воспалительными явлениями

«Релиф Адванс»
(суппозитории и мазь)
с бензокаином для лечения
болевого синдрома,
применения
в послеоперационном
периоде

Релиф. Мягкое³ лечение геморроя⁴.

Торговое название: Релиф®. МНН или группировочное название: Фенилэфрин. Лекарственные формы: мазь для ректального и наружного применения. Суппозитории ректальные. Показания к применению: в качестве симптоматического средства при геморрое, трещинах заднего прохода, анальном зуде. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз геморроидальных вен, гранулоцитопения, суппозитории (дополнительно) — детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет. Мазь: осторожно наносится через аппликатор на пораженные участки снаружи или внутри заднего прохода до 4 раз в день утром, вечером и после каждого опорожнения кишечника. Мазь наносится также на кожу в области заднего прохода. Суппозитории ректальные. Ректально по 1 суппозиторию утром, на ночь и после каждого опорожнения кишечника до 4 раз в сутки. Побочное действие: редко аллергические реакции. Релиф мазь: РУ: П N013560/01. Дата последней инструкции: 19.05.2016. Условия отпуска: без рецепта. Релиф суппозитории: РУ: П N013560/02. Дата последней инструкции: 01.06.2016. Условия отпуска: без рецепта. **Торговое название:** Релиф® Адванс. МНН или группировочное название: Бензокаин. Лекарственная форма: мазь для ректального и наружного применения. Суппозитории ректальные. Показания к применению: местное обезболивающее средство при геморрое, трещинах заднего прохода, после проктологических операций, при проведении диагностических манипуляций. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, бактериальная, грибковая, вирусная инфекция в зоне введения препарата, новообразования аноректальной зоны, туберкулез, синдром Итибо-Кушинга, тяжелые формы сахарного диабета, гипертония, беременность и период лактации. Способ применения и дозы: препарат следует применять после проведения гигиенических процедур. Вводить в прямую кишку по одному суппозиторию до 4 раз в день. Побочное действие: возможны местные аллергические реакции (гиперемия, зуд). РУ: ЛО-001500. Дата последней инструкции: 17.08.2016. Условия отпуска: без рецепта. **Торговое название:** Релиф® Про. МНН или группировочное название: Флуокортолон + Лидокаин. Лекарственные формы: крем ректальный. Суппозитории ректальные. Показания: геморрой, проктит, экзема в области ануса (крем ректальный). Противопоказания: туберкулезный и сифилисические процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, реакция на вакцинацию, опоясывающий лишай) в области нанесения препарата; лечение детей и подростков не рекомендовано в связи с отсутствием данных по клиническим испытаниям; I триместр беременности; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: продолжительность лечения не должна превышать 2 недели. Крем ректальный следует наносить дважды в день — утром и вечером. В первые дни лечения крем можно наносить 3 раза в день. По мере облегчения симптомов часто бывает достаточно одной аппликации в день. Суппозитории ректальные вводят по одному глубоко в задний проход 2 раза в день — утром и вечером, однако при тяжелой форме заболевания первые три дня вводят по одному суппозиторию 3 раза в день. При стабильном улучшении во многих случаях бывает достаточно вводить по одному суппозиторию в сутки или через день. Побочное действие: при продолжительном лечении с маслом какао, обладающим смягчающим действием) при применении в составе комплексной терапии Мудров А.А. Использование препаратов фармакологического ряда «Релиф» в лечении больных проктологического профиля // Хирургия. — 2010. — №2. — с.50-54. 4. В составе комплексной терапии. РУ: ЛСР-005203/09. Дата последней инструкции: 27.06.2016. Условия отпуска: по рецепту. Релиф Про суппозитории: РУ: ЛСР-005202/09. Дата последней инструкции: 27.06.2016. Условия отпуска: по рецепту.



АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.

LRIJLMKT.CC.02.2017.1642

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Облегчение симптомов геморроя, 2. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю. А. Шелыгина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 528 с.; ил. 3. Благодаря особенностям лекарственной формы (мазь для ректального и наружного применения и суппозитории ректальные с маслом какао, обладающим смягчающим действием) при применении в составе комплексной терапии Мудров А.А. Использование препаратов фармакологического ряда «Релиф» в лечении больных проктологического профиля // Хирургия. — 2010. — №2. — с.50-54. 4. В составе комплексной терапии.

Реклама