

ХИРУРГИЯ/УРОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

Оптимизация послеоперационного обезболивания; концепция мультимодальной анальгезии; лечение раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта

УРОЛОГИЯ

Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза; последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом; современные аспекты молекулярной диагностики рака мочевого пузыря

АНГИОЛОГИЯ

Геннотерапевтическое лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей; роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной ТЭЛА



4 602009 279522



Кетонал®

ВОЗМОЖНОСТЬ
ВЫБОРА
для ТЕРАПИИ ОСТРОЙ
БОЛИ¹



25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1905682605

1. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Кетонал® П N013942/01, П N013942/06, П N013942/05, П N013942/02, Кетонал® ДУО ЛСР-010502/08.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕТОНАЛ®, КЕТОНАЛ® ДУО, П N013942/01; П N013942/05; П N013942/06; П N013942/02, ЛСР-010502/08; П N013942/04, ЛСР-008841/08, ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал® (раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл; капсулы, 50 мг; таблетки покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; суппозитории ректальные, 100 мг; гель для наружного применения, 25 мг/г; крем для наружного применения, 50 мг/г); Кетонал® ДУО, **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кетопрофен; **ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ:** симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит (1-4); серонегативные артриты: анкилозирующий спондилоартрит – болезнь Бехтерева (1-4), псориатический артрит (1-4), реактивный артрит (синдром Рейтера) (1-4); подагра (1-4); псевдоподагра (1-4); остеоартроз (ит); болевой синдром при головной боли (1-5); мигрени (1); тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите; периартрит (6-7); травмы опорно-двигательного аппарата (в том числе спортивные); ушиб мышц и связок, растяжения связок, разрывы связок и сухожильных мышц (6-7); посттравматический и послеоперационный болевой синдром (1-5), в том числе сопровождающийся воспалением и повышением температуры (1); болевой синдром при онкологических заболеваниях (1-5); альгодисменорея (1-5); зубная боль (2,3,5); симптоматическая терапия болевого синдрома при воспалительных заболеваниях малого таза у женщин (2); **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); полное и неполное сочетание бронхиальной астмы, ангионевротического отека (3), крапивницы (3), острого ринита (3), рецидивирующей полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (1-5), а также меланоидно-нишевые язвы, кровотечения и перфорации (3); язвенный колит (1-5); хроническая диспепсия (1-5); воспалительные заболевания кишечника (1-5) в стадии обострения (1,2,4,5), болезнь Крона (3) в фазе обострения (1,2,4,5), дивертикулит (1,5) в стадии обострения (3); гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (1-5) (в том числе геморрагический диатез) (3); детский возраст (до 15 лет); тяжелая печеночная недостаточность (1-5); активное заболевание печени (3); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующее заболевание почек (1,3-5); подтвержденная гиперкалиемия (1,3,5); декомпенсированная сердечная недостаточность (1-5); послеоперационный период после авторотационного шунтирования (1-5); желудочно-кишечные (1,2,4,5), цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение) (1,2,4,5); **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** применять препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери оправдывает возможный риск для плода. В случае доказанной пользы применения кетопрофена у женщин в I и II триместрах беременности и у женщин, планирующих беременность, следует придерживаться минимальной эффективной дозы препарата и продолжительности лечения. В III триместре применение кетопрофена противопоказано. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому применение кетопрофена во время грудного вскармливания не рекомендуется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, НПВП-гастропатия. Для Кетонал® раствор, 50 мг/мл; бессонница, депрессия, астения. Для Кетонал® крем/гель для наружного применения: зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** вероятность развития нежелательных реакций может быть снижена при применении препарата в минимально эффективных дозах в течение максимально короткого периода времени, необходимого для купирования симптомов. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ мочи на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать артериальное давление при применении кетопрофена у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении кетопрофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после хирургического вмешательства). Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, так как препарат может вызывать головокружение и другие побочные реакции. Не следует сочетать прием кетопрофена с приемом других НПВП и/или ингибиторов ЦОГ-2. Кетонал® крем/гель для наружного применения: необходимо избегать попадания в глаза, слизистые оболочки. Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные гелем участки кожи одеждой от воздействия УФ-облучения на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения применения. Не следует превышать рекомендованную продолжительность лечения из-за увеличения риска развития контактного дерматита и реакций фоточувствительности с течением времени. **Для Кетонал® раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл; 2.для Кетонал® капсулы, 50 мг; 3.для Кетонал® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; 4.для Кетонал® ДУО; 5.для Кетонал® суппозитории ректальные, 100 мг; 6.для Кетонал® гель для наружного применения, 25 мг/г; 7.для Кетонал® крем для наружного применения, 50 мг/г.**

0+

Банеоцин®

Бацитрацин + Неомоцин



Когда раны* на теле,
Банеоцин® в деле!

- Обладает широким спектром антибактериального действия¹
- Уничтожает инфекцию в ране¹
- Ускоряет сроки разрешения инфекционного процесса²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БАНЕОЦИН®. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Банеоцин®, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: P N011271/01, P N011271/02, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: бацитрацин + неомоцин. **ПОКАЗАНИЯ:** при инфекциях, вызванных неомоцин- и/или бацитрацин-чувствительными микроорганизмами (м/о). Порошок (П): бактериальные инфекции кожи (ИК) ограниченной распространенности; профилактика пупочной инфекции у новорожденных; профилактика и лечение инфекции после хирургических (дерматологических) процедур в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Мазь (М): очаговые ИК; бактериальные ИК ограниченной распространенности; профилактика и лечение инфекции после хирургических вмешательств в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомоцину либо к другим аминогликозидам. Не использовать при обширных поражениях кожи. Не применять у пациентов с нарушениями выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности у пациентов с уже имеющимися поражениями вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможно всасывание активных компонентов препарата. Не применять одновременно с аминогликозидными антибиотиками системного действия (из-за риска кумулятивной токсичности). Не применять при инфекции наружного слухового прохода с перфорацией барабанной перепонки, для лечения глаз. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ:** только после консультации с врачом, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца. Неомоцин может проникать через плацентарный барьер. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** аллергические реакции (при наличии аллергических реакций на неомоцин в анамнезе в 50% случаев возможно развитие перекрестной аллергии к другим аминогликозидам), С **ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** у пациентов со сниженной функцией печени и/или почек, азидозом, тяжелой миастенией или другими нейромышечными заболеваниями. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** площадь нанесения препарата не должна превышать 1% от площади поверхности тела (что соответствует размеру ладони пациента). Доза неомоцина для взрослых и детей до 18 лет не должна превышать 1 г в сутки в течение 7 дней. При системном всасывании активных компонентов препарата одновременное применение цефалоспоринов или антибиотиков аминогликозидного ряда может повышать вероятность нефротоксических реакций. Одновременное применение с порошком Банеоцин® таких диуретиков, как этакриновая кислота или фуросемид, может провоцировать ото- и нефротоксический эффект. Всасывание активных компонентов препарата Банеоцин® может усиливать явления блокады нейромышечной проводимости у пациентов, получающих наркотические вещества, анестетики и/или миорелаксанты. Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®. При всасывании активных компонентов препарата Банеоцин® следует обратить внимание на потенциальную блокаду нейромышечной проводимости, особенно у пациентов с азидозом, миастенией (myasthenia gravis) или другими нейромышечными заболеваниями. При этом препараты кальция или неостигмина метилсульфат могут препятствовать развитию таких блокад. При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых микроорганизмов. В таких ситуациях следует выбрать соответствующую тактику лечения. В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи рекомендуется предварительно проконсультироваться с врачом. Пациентам, у которых развилась аллергия или суперинфекция, препарат должен быть отменен. Только для М: не исключено развитие фотосенсибилизации или фототоксических реакций у пациентов, применяющих мазь Банеоцин®, при пребывании на солнце или воздействии ультрафиолетового облучения. *Рана – ссадина, порез, ожог при присоединении бактериальной инфекции. **1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Банеоцин®. **2.** По результатам исследований применения порошка Банеоцин® в сравнении с хлорамфениколом по разным показаниям. Белькова Ю.А., с соавт. КМАХ 2013; 15: 131-42. В открытом проспективном рандомизированном исследовании было включено 309 взрослых пациентов с хирургическими ИКМТ легкой и средней степени тяжести, получавших местную терапию комбинированным препаратом бацитрацин + неомоцин в форме порошка и/или мази (n=156) или 0,75% мазью хлорамфеникола (n=153). Режимы терапии показали сопоставимую общую клиническую эффективность при хирургических ИКМТ (97,4% для обоих препаратов, p=0,98), однако использование комбинации бацитрацина с неомоцином сопровождалось разрешением клинической симптоматики инфекционного процесса в достоверно более ранние сроки (доля излеченных пациентов к 8 дню терапии – 82,7% vs. 68,6% (p=0,004), к 15 дню – 97,4% vs. 94,8%, p=0,23 соответственно).

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru
RU1809881793

SANDOZ A Novartis
Division

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

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



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, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.7799.11.003.Е.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

РМЖ

№ 2, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, Москва г, Ратная ул, дом № 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 258690

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответ-
ственности 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 изда-
ний ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,750

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.04.2019

Содержание

ХИРУРГИЯ

Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий?

М.А. Страхов, Н.В. Загородний, К.А. Егиазарян,
М.Н. Плужникова, Н.В. Овчаренко, Т.Г. Гаев 3

Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта

Е.Ю. Осинцев, В.А. Мельситов 8

Экспериментально-клиническое обоснование механизмов многоцелевого терапевтического действия комплексного биорегуляционного препарата

В.А. Жернов, В.К. Фролков, М.М. Зубаркина, Л.Г. Агасаров 12

АНГИОЛОГИЯ

Роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий

М.Р. Кузнецов, Б.Б. Орлов, И.П. Марченко, А.А. Хотинский, Л.А. Несходимов 16

Комплексная оценка эффективности генно-терапевтического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей

А.В. Шабунин, М.Р. Кузнецов,
Д.В. Матвеев, Е.Е. Федоров, А.Д. Матвеев 21

Реканализация проксимального тромбоза глубоких вен на фоне длительной антитромботической терапии

А.С. Петриков, Д.В. Дудин, Я.Н. Шойхет, В.И. Белых, И.И. Простов 25

УРОЛОГИЯ

Современное представление о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин

Ю.Ю. Винник 32

Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом

П.Н. Филимонов, Е.В. Кульчавеня 39

Антимускариновые препараты в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакотерапевтические свойства и фармакоэкономическая оценка

О.В. Филиппова 42

Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза

С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов 48

ОНКОУРОЛОГИЯ

Анализ психологических нарушений у больных местно-распространенным раком предстательной железы

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский,
А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, А.С. Пчелинцев 52

Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря

А.Г. Дзидзария, А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Фастовец, И.Б. Кравцов 56

Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

А.Б. Бабаев, О.Б. Лоран 61

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 редколлегией, 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. Фамилии 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 наблюдения.

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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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 (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). 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, таблиц 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 5–10 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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 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, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий?

К.м.н. М.А. Страхов^{1,2}, член-корр. РАН Н.В. Загородний^{3,4}, профессор К.А. Егиазарян¹, М.Н. Плужникова², Н.В. Овчаренко¹, Т.Г. Гаев²

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

³ФГАОУ ВО РУДН, Москва

⁴ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Послеоперационная боль остается важной проблемой как для хирургов, так и для их пациентов. Вопрос оптимизации послеоперационного обезболивания является актуальным с точки зрения скорейшего решения клинических задач, минимизации осложнений и побочных эффектов медикаментозной поддержки. В настоящее время актуальна концепция мультимодальной анальгезии — комбинирования нескольких лекарственных средств, различающихся по точкам приложения, но обладающих однонаправленным воздействием на механизмы реализации боли и уменьшение местного гормонального ответа на повреждение. Такой подход позволяет достичь максимального анальгетического эффекта при меньших дозах конкретных лекарственных препаратов. При этом снижаются дозозависимая частота и выраженность побочных эффектов.

Лекарственные средства с механизмами воздействия как на периферическое, так и на центральное звено болевой паттерна являются на сегодняшний день препаратами выбора. Основные компоненты в схемах мультимодального обезболивания — нестероидные противовоспалительные препараты. В качестве примера можно привести препарат Кетонал® (ЗАО «Сандоз»), который в сочетании с другими анальгетическими препаратами, а также при монотерапии способен быстро купировать выраженный болевой синдром с минимальными побочными явлениями, что делает его важным компонентом различных схем послеоперационного ведения.

Ключевые слова: послеоперационная боль, хронизация боли, психофизиология боли, кетопрофен, Кетонал.

Для цитирования: Страхов М.А., Загородний Н.В., Егиазарян К.А. и др. Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий? РМЖ. 2019;2:3–7.

ABSTRACT

Postoperative pain: prevention or treatment of consequences?

M.A. Strakhov^{1,2}, N.V. Zagorodniy^{3,4}, K.A. Yeghiazaryan¹, M.N. Pluzhnikova², N.V. Ovcharenko¹, T.G. Gaev²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Federal Research and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow

Postoperative pain remains an important problem for both surgeons and their patients. Optimization of postoperative analgesia is an important issue in terms of achieving clinical goals as soon as possible and minimizing complications and side effects of medication support. At present, the concept of multimodal analgesia is relevant, based on the combination of several drugs that differ in terms of their application points, but have an unidirectional effect on the mechanisms of pain realization and reduction of local hormonal response to the injury. This approach allows to achieve maximum analgesic effect at lower doses of specific drugs. At the same time, the dose-dependent frequency and severity of side effects of drugs decrease.

Medicines that implement the mechanisms of influence on both the peripheral and the central link of the pain pattern are now drugs of choice. The main component in the schemes of multimodal anesthesia are non-steroidal anti-inflammatory drugs. As an example, we can cite Ketonal® (SJSC "Sandoz"), which in combination with other analgesic drugs, as well as in monotherapy, is able to quickly relieve severe pain syndrome and minimal side effects, which makes it an important component of various schemes of postoperative management.

Keywords: postoperative pain, chronization of pain, psychophysiology of pain, ketoprofen, Ketonal.

For citation: Strakhov M.A., Zagorodniy N.V., Yeghiazaryan K.A. et al. Postoperative pain: prevention or treatment of consequences? RMJ. 2019;2:3–7.

ВВЕДЕНИЕ

Боль по определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) — это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением и описываемое в терминах этого повреждения» [1]. Болевой синдром в послеоперационном периоде по сей день остается одной

из приоритетных проблем ведения пациентов, т. к. он ухудшает прогноз восстановления и снижает комплаентность, поэтому для хирурга контроль боли — первостепенная задача после операции. Также следует помнить, что некупированный болевой синдром часто переходит в хроническую боль, лечение которой тяжелее, дольше и дороже. Вопрос оптимизации послеоперационного обезболивания

является актуальным с точки зрения скорейшего решения клинических задач, минимизации осложнений и побочных эффектов.

На примере группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) мы оценили риски послеоперационных осложнений и побочных эффектов от медикаментозного лечения и продемонстрировали возможность оптимизировать выбор лекарственной поддержки.

Анализ литературных источников показал, что к неадекватному обезболиванию приводит множество факторов, включая недостаточную информированность медицинского персонала о принципах анальгетической терапии, опасение побочных эффектов лекарственных препаратов и недостаточную предоперационную подготовку пациента [2]. Послеоперационное обезбоживание во многом определяет эффективность хирургического лечения. Внедрение новых подходов при ведении больных, прежде всего программы ускоренного выздоровления (ПУВ) после хирургических вмешательств, диктует повышенные требования к послеоперационному обезболиванию и подразумевает минимизацию стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию на всех этапах периоперационного периода [3]. Таким образом, предотвращение болевого синдрома и его купирование имеют ключевое значение для адекватного ведения пациента в послеоперационном периоде.

Концепция мультимодальной аналгезии

Несмотря на то, что боль представляет собой адекватный ответ организма на хирургическое вмешательство, она является основным раздражающим и утяжеляющим элементом хирургического лечения, создает психоэмоциональный дискомфорт у пациента, а также стимулирует активность симпатико-адреналовой системы, повышает риски инфекционных, кардиоваскулярных и респираторных осложнений, что негативно влияет на процесс выздоровления [4]. Хронизация послеоперационной боли возникает у 2–10% пациентов, влечет снижение у них качества жизни даже после восстановительного периода [5].

Традиционно контроль операционной и послеоперационной боли основывался на применении опиоидных анальгетиков центрального действия. При их внутримышечном, внутривенном и подкожном введении эффективность обезбоживания низка, т. к. анальгетические дозы препаратов сопряжены с депрессией дыхания и другими побочными эффектами, которые замедляют процессы послеоперационной реабилитации и восстановления функций организма пациента. В настоящее время ПУВ предусматривает минимизацию использования опиоидных анальгетиков [6], но полностью отказаться от них после травматичных операций вряд ли возможно.

Актуальная сейчас концепция мультимодальной аналгезии основана на комбинировании нескольких лекарственных средств, различающихся по точкам приложения, но обладающих однонаправленным воздействием на механизмы реализации боли и уменьшение местного гормонального ответа на повреждение [7]. Такой подход позволяет достичь максимального анальгетического эффекта при меньших дозах конкретных лекарственных препаратов. При этом снижаются дозозависимая частота и выраженность побочных эффектов. Так, местные анестетики прицельно блокируют болевые рецепторы, противовоспалительные препараты уменьшают выработку медиаторов

воспаления, а такие препараты, как кетамин, габапентин и прегабалин, вызывают аналгезию, воздействуя на специфические нейротрансмиттеры [8].

В послеоперационном периоде необходимо решить ряд задач: повышение качества жизни пациента, снижение частоты послеоперационных осложнений и ускорение реабилитации после оперативного вмешательства [9]. Взаимосвязь этих проблем с болевым синдромом позволяет говорить о периоперационном обезболивании.

Периоперационное обезбоживание начинают с премедикации, которая на протяжении ряда лет подразумевала введение опиоидов. Вместе с тем назначение наркотического анальгетика подчас приводит к избыточной седации в послеоперационном периоде, которую считают значимым фактором возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции, что, в свою очередь, затягивает сроки реабилитации хирургических пациентов. Для уменьшения совокупной дозы наркотических анальгетиков эти препараты можно исключить из премедикации, подобрав им замену. Аналогичный подход выработан в отношении назначения другого компонента премедикации — анксиолитика, применение которого сопровождается ухудшением психомоторных функций. В контексте мультимодального обезбоживания до операции можно использовать НПВП, дополняя эффект ненаркотической премедикации программами психологической подготовки больных к операции с целью снижения уровня тревожности [10].

В послеоперационном периоде болевые ощущения могут в значительной степени нивелировать успех оперативного вмешательства и создавать проблемы для реабилитации. Общеизвестен тот факт, что послеоперационный болевой синдром ухудшает результаты лечения. В повседневной практике за рубежом для стандартизации процедуры послеоперационного обезбоживания клиницисты чаще всего используют рекомендации. В качестве примера можно привести 3-е издание рекомендаций Австралийского и Новозеландского общества анестезиологов (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2010) и обновленные рекомендации Американского общества анестезиологов (An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management — ASA, 2012). Чаще всего для мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде используют опиоиды, неопиоидные анальгетики (НПВП), неопиоидные анальгетики центрального действия (парацетамол, нефопам), местные анестетики, адьювантные препараты [11].

Эффективность НПВП в послеоперационном обезболивании

Основным компонентом в схемах мультимодального обезбоживания являются НПВП. В рекомендациях ASA по послеоперационному обезболиванию подчеркивается, что в отсутствие противопоказаний всем пациентам следует назначать НПВП, причем схема и выбор конкретного лекарственного средства должны быть индивидуализированы [12]. Механизм действия НПВП связан с ингибированием циклооксигеназы 1 и 2 типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), это приводит к подавлению синтеза простагландинов и, следовательно, к уменьшению воспалительной реакции. В результате снижается сенситизация периферических ноцицепторов. На основании этого НПВП можно рассматривать

как препараты патогенетической терапии острой боли. Использование лекарственных средств группы НПВП как компонента мультимодального обезболивания позволяет снизить потребность в опиоидах и, соответственно, частоту послеоперационной тошноты и рвоты, уменьшить степень седации, обеспечить раннюю мобилизацию и энтеральное питание [9, 11]. С учетом патофизиологии болевого синдрома НПВП целесообразно назначать за 30–40 мин до начала операции. Такой подход позволяет уменьшить интенсивность послеоперационной боли и оказать опиоидсберегающее действие НПВП. В РФ наиболее распространены ингибиторы ЦОГ-1 — кетопрофен, кеторолак, диклофенак. Назначая их, необходимо учитывать побочные эффекты, особенно при наличии предрасполагающих факторов. Использование НПВП может быть ассоциировано с нефротоксичностью (особенно у пожилых людей при наличии гиповолемии), кардиотоксическими и ulcerогенными эффектами [13].

Парацетамол традиционно относят к препаратам центрального действия, он подавляет активность ЦОГ-2 в головном мозге, однако в небольшой степени ингибирует ЦОГ в периферических тканях. В связи с низкой анальгетической активностью парацетамола для послеоперационного обезболивания его используют в комбинации с другими препаратами, чаще всего с НПВП. При их назначении наблюдаются повышение уровня печеночных ферментов и гепатотоксичный эффект [14, 15].

Кетопрофен — один из самых распространенных и востребованных препаратов для послеоперационного обезболивания, зарегистрированных в России. Он был синтезирован в 1968 г. [16] и успел зарекомендовать себя как надежное средство для применения в хирургии. Кетопрофен принадлежит к производным пропионовой кислоты, обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием [17]. Механизм действия кетопрофена основан на ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицин и тромбоксан. В отличие от других НПВП, кетопрофен уменьшает также активность фермента липоксигеназы (ЛОГ) [18], оказывая таким образом комплексное действие на ЦОГ и ЛОГ пути каскада боли и воспаления. Кроме того, он обладает антибрадикининной активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, снижает выделение цитокинов и активность нейтрофилов [17, 18]. Кетопрофен не оказывает отрицательного воздействия на хрящевую ткань [17] и репаративные процессы в костной ткани [19]. В большинстве исследований кетопрофен в послеоперационном периоде использовался в составе мультимодальной аналгезии [6].

По результатам сетевого метаанализа, проведенного Moore et al. в 2018 г., кетопрофен в дозировке 100 мг продемонстрировал наивысший уровень эффективности для купирования острой послеоперационной боли со средними показателями индекса NNT (number need to treat, показывает число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо), равными 2,0–2,1 [20]. А в дозировке 200 мг при внутривенном введении показал сопоставимую с морфином эффективность в послеоперационном периоде у пациентов после протезирования тазобедренного и коленного суставов. Нежелательные явления (НЯ) отмечались только у пациентов, получавших морфин [19]. В сравнительном исследовании Jokhio et al. установили, что кетопрофен имеет боль-

ший обезболивающий эффект у большинства пациентов с острой болью при ревматических заболеваниях и травмах, чем диклофенак [21]. В метаанализе, включившем 14 РКИ (968 пациентов получали кетопрофен, 520 — плацебо), оценили эффективность однократного применения кетопрофена в диапазоне доз 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Для оценки эффективности аналгезии использовали индекс NNT. В исследовании этот индекс был равен 2,4–3,3, что говорит о высокой эффективности препарата [21]. Кетопрофен продемонстрировал высокую анальгетическую активность у пациентов, перенесших достаточно травматичные ортопедические хирургические вмешательства (эндопротезирование крупного сустава). Важно, что использование препарата позволило существенно уменьшить дозу опиатов, которые также назначались пациентам.

Особенности фармакологических свойств молекулы кетопрофена позволили создать широкий спектр лекарственных форм для использования в различных клинических ситуациях, при которых в принципе возможно использование НПВП. Так, кетопрофен под торговым наименованием Кетонал® (ЗАО «Сандоз») выпускается в виде: раствора для внутривенного (в/в) и внутримышечного (в/м) введения; стандартных пероральных форм — таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 100 мг и капсул 50 мг; капсул Кетонал® ДУО с модифицированным высвобождением; ректальных свечей (суппозитории, 100 мг) и форм для местного применения (крем 5% и гель 2,5%). Многообразие лекарственных форм препарата Кетонал® создает широкие возможности для выбора способа лечения пациента при различных клинических ситуациях. Например, для быстрого купирования острой боли целесообразно проводить ступенчатую терапию, начиная с инъекционной формы с последующим переходом на пероральные формы [22].

Молекула кетопрофена имеет низкую молекулярную массу и высокую липофильность, что обуславливает быструю абсорбцию, простой метаболизм, быстрое прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и высокую антиноцицептивную активность [16]. Кетопрофен относится к числу НПВП с коротким периодом полувыведения, ему не свойственны накопление токсичных метаболитов и кумуляция, которыми могут обладать препараты с длительным периодом элиминации из организма.

Такие биохимические особенности, как липофильность и относительно небольшие размеры молекулы, позволяют препарату легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную ткань при артрите), создавая там высокую концентрацию действующего вещества [23, 24]. Проникая в синовиальную жидкость, кетопрофен достигает концентрации, равной 30% концентрации в плазме крови. Описаны механизмы диффузии кетопрофена через ГЭБ и его центральное антиноцицептивное действие. Экспериментальные данные подтверждают равновесие концентрации несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и цереброспинальной жидкости. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с блокадой ЦОГ-2, но и с иными механизмами, в частности с его влиянием на серотонинергическую антиноцицептивную систему [25, 26].

Выраженность анальгетического эффекта при в/м введении кетопрофена продемонстрирована в сравнительном исследовании Shah et al. (2003) у пациентов по-

сле оперативных вмешательств. В данном исследовании оценивалась выраженность обезболивающего действия кетопрофена (100 мг в/м) в его сравнении с диклофенаком натрия (75 мг в/м) у 100 пациентов в послеоперационном периоде в течение трех дней. Обезболивающий эффект при назначении обоих препаратов наступал в течение 15–30 мин, однако, по данным исследования, кетопрофен превосходил диклофенак по выраженности раннего реагирования — через 15–20 мин (в 92% случаев при применении кетопрофена и в 84% случаев при применении диклофенака). Это исследование продемонстрировало также, что при применении кетопрофена индуцированная продолжительность обезболивающего эффекта сохраняется до 12 ч, с большей частотой развивается обезболивающий эффект, чем при применении диклофенака, и наблюдается меньший процент пациентов, нуждающихся в дополнительных дозах опиоидных препаратов. Таким образом, кетопрофен по сравнению с диклофенаком натрия показал более мощное болеутоляющее действие [26, 27].

Работа Karvonen et al. является примером успешного применения кетопрофена в хирургической практике. В этом исследовании кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован у 60 больных, перенесших ортопедические операции (максимальная суточная доза, согласно инструкции препарата, составляет 200 мг [17]). Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол в дозе 4 г/сут. Критерием эффективности, кроме снижения выраженности боли, было опиоидсберегающее действие, которое определялось необходимой для стойкой анальгезии дозой фентанила. Опиоидсберегающий эффект был отмечен лишь в группе кетопрофена: средняя доза фентанила здесь оказалась на 22% меньше, чем в группе плацебо, и на 28% меньше, чем в группе парацетамола [26, 28].

ОЦЕНКА РИСКОВ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ НПВП

Применение НПВП ассоциировано с рядом НЯ, наиболее частые и значительные из которых связаны с пищеварительной системой (диспепсия: тошнота, метеоризм, диарея или запор, рвота, снижение или повышение аппетита; боль в животе, стоматит, сухость во рту) и НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии, тромбоэмболические осложнения и сердечная недостаточность) [26].

Кетопрофен, как и все другие НПВП, способен вызывать специфические для своего класса НЯ, что следует учитывать при его назначении. При этом одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований показало относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при назначении кетопрофена. Эта работа финских ученых A. Helin-Salmivaara et al. основана на оценке причин развития 9191 случая кровотечений, язв и перфорации, отмеченных за период 2000–2004 гг. Согласно полученным результатам вероятность развития ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена была ниже, чем при использовании диклофенака: ОШ 3,7 и 4,2 соответственно [29].

Уменьшение количества НЯ со стороны ЖКТ и минимизация ulcerогенного действия при терапии НПВП достигаются совместным использованием ингибиторов протон-

ной помпы. Вместе с тем при наличии в анамнезе серьезной патологии (кровотечения, перфорации, язвенной болезни) длительная терапия с применением НПВП в высоких дозах требует постоянного наблюдения врача.

У пациентов, принимавших кетопрофен, определялись риски НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в нескольких исследованиях. Низкий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании кетопрофена показан в исследовании Singh et al., которые проанализировали связь между приемом НПВП и развитием ИМ у 15 343 больных (контроль составили 61 372 человека без ИМ). По результатам исследования кетопрофен ассоциирован с наименьшим риском ИМ (ОШ 0,88) даже в сравнении с напроксеном (ОШ 1,08), который традиционно считается наиболее кардиобезопасным НПВП [26, 30].

Близкие результаты получены в исследовании Solomon et al., которые сравнили применение различных НПВП у 4425 больных с развившимся ИМ, и у 17 700 больных без развития ИМ. Результаты исследования показали, что условия приема кетопрофена в этих группах не различались: его получали 53 (1,2%) больных, у которых развился ИМ, и 190 больных, составляющих группу контроля (1,1%). Таким образом, по данным этого исследования, использование кетопрофена не повышало риск развития кардиоваскулярных катастроф [26, 31].

Подтверждают низкий кардиоваскулярный риск при использовании кетопрофена и результаты популяционного исследования финских ученых A. Helin-Salmivaara et al. Их работа была основана на сопоставлении данных о приеме НПВП 33 309 больными, перенесшими ИМ, и 138 949 здоровыми людьми. Оказалось, что кетопрофен фактически не увеличивал опасность развития кардиоваскулярной катастрофы (ОШ 1,11). Соответствующий уровень риска ИМ для многих других популярных НПВП оказался существенно выше: для диклофенака он составил 1,35, для мелоксикама — 1,25 и для нимесулида — 1,69 [26, 32].

Повышенный риск кровотечения из операционной раны — еще одно возможное осложнение применения НПВП в периоперационном периоде. Для кетопрофена этот риск относительно небольшой. По данным крупного РКИ, включавшего 11 245 больных после «больших» хирургических операций, частота послеоперационного кровотечения на фоне применения кеторолака, диклофенака и кетопрофена составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно [33].

Таким образом, для быстрого купирования острой послеоперационной боли целесообразно использовать Кетонал®, обладающий высоким быстроедействием и мощным анальгетическим эффектом. В данной ситуации хорошо зарекомендовала себя ступенчатая схема лечения, когда в первые дни применяются инъекционные формы препарата, а затем для закрепления терапевтического эффекта — препарат в форме таблеток 100 мг, обеспечивающих надежный контроль боли или капсул с модифицированным высвобождением действующей субстанции Кетонал® ДУО (ЗАО «Сандоз») [34–36].

Особенности действия лекарственной формы с модифицированным высвобождением действующего вещества препарата Кетонал® ДУО 150 мг связаны с содержанием в капсуле двух видов пеллет (микрогранул). Первые из них растворяются очень быстро, что обеспечивает пиковую концентрацию действующего вещества

уже через 1,0–1,5 ч после перорального приема. Второй тип микрогранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение активной концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Эта прогрессивная терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиться высокого быстродействия препарата, а с другой — обеспечивает удобную схему применения (1 капс./сут), что особенно важно при необходимости более длительной терапии, когда комплаентность пациента выходит на первый план [34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оптимальной и наиболее эффективной схемой обезболивания у послеоперационных пациентов служит мультимодальный подход, который позволяет достичь адекватного уровня анальгезии у прооперированных пациентов и минимизирует побочные эффекты лекарственных веществ за счет снижения эффективной дозы отдельных компонентов препарата. В схему мультимодальной анальгезии в пред- и послеоперационном периоде входят НПВП. В качестве примера можно привести препарат Кетонал® (ЗАО «Сандоз»), который в сочетании с другими анальгетическими препаратами, а также при монотерапии обладает ценным свойством быстро купировать выраженный болевой синдром и вызывает минимальные побочные явления, что делает его важным компонентом различных схем послеоперационного ведения пациентов.

Литература

- Macintyre P.E., Scott D.A., Schug S.A. et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses]. 3rd edition. 2010.
- Lovich-Sapola J., Smith C.E., Brandt C.P. Postoperative Pain Control. *Surgical Clinics of North America*. 2015;95(2):301–318.
- Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. и др. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 1. Хирургия. 2015;9:4–8. [Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaidullin R.R. et al. Accelerated recovery after surgery: a multidisciplinary problem. Part 1. *Surgery*. 2015;9:4–8 (in Russ.)].
- Khan R., Kamran A., Blakeway E. et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg*. 2011;201(1):122–131.
- Grosu I., de Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(2):311–327.
- Пасечник И.Н., Тимашков Д.А., Скобелев Е.И. Послеоперационное обезболивание: реалии и перспективы. *Хирургия*. 2016;7:62–66. [Pasechnik I.N., Timashkov D.A., Skobelev E.I. Postoperative pain relief: realities and perspectives *Surgery*. 2016;7:62–66 (in Russ.)].
- Nasir D., Howard J., Joshi G., Hill G. A survey of acute pain service structure and function in United States hospitals. *Pain Res. Treat*. 2011;2011:934932.
- Kodali B.S., Oberoi J. Management of postoperative pain [Systematic reviews and meta-analyses]. In: Rosenquist EW, Doucette K, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate; 2014.
- Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015;IX(2):29–39. [Ovechkin A.M. Postoperative pain: state of the problem and modern trends postoperative pain. *Regional anesthesia and treatment acute pain*. 2015;IX(2):29–39 (in Russ.)].
- Lassen K., Soop M., Nygren J. et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery. *Arch Surg*. 2009;144:961–969.
- Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome — from here to where? *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31:47–52.
- Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116:248–273.
- Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:531–539.
- Brophy J.M., Levesque L.E., Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:189–194.
- Graham G.G., Davies M.J., Day R.O. et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21:201–232.
- Chawla G., Ranjan C., Kumar J., Siddiqui A.A. Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) in Search of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004–2016. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2017;15(3):154–177.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кетонал®. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=. Дата обращения: 27.02.2019. [Instructions for medical use of the medicinal Ketonal®. (Electronic source). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60ae5bc5-d286-4e8d-b466-7acd9e32b15d&t=. Access date 27.02.2019 (in Russ.)].
- Пиковский Ю.В., Кулик А.И., Сильвестров В.Д. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 2: 44–45. [Pikovskiy Yu.V., Kulik A.I., Silvestrov V.D. and others. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drug Ketonal (ketoprofen) in the pre-hospital conditions. *Herald intensive care*. 2004;2:44–45 (in Russ.)].
- Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188.
- Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J. et al. Estimating relative efficacy in acute postoperative pain: network meta-analysis is consistent with indirect comparison to placebo alone. *Pain*. 2018;159(11):2234–2244.
- Jokhio I.A., Siddiqui K.A., Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc*. 1998;48(12):1–11.
- Пчелинцев М.В. «Три кита» препарата Кетонал (кетопрофен): универсальность молекулы, особенности клинической фармакологии и анальгетический потенциал. *Manage pain*. 2016;1:39–43. [Pchelintsev M.V. “Three whales” of the drug Ketonal (ketoprofen): the universality of the molecule, clinical pharmacology, and analgesic potential. *Manage pain*. 2016;1:39–43 (in Russ.)].
- Kokki H. Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(5):313–329.
- Diaz-Reval M., Ventura-Martínez R., Déciga-Campos M., et al. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *Eur J Pharmacol*. 2004;483(2–3):241–248.
- Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007355.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Дыдыкина И.С. и др. Персонализация применения нестероидных противовоспалительных препаратов при скелетно-мышечных заболеваниях. Резолюция по результатам совещания экспертов от 13 декабря 2017 г. Медицинский совет. 2018;18:76–84. [Karateev A.E., Leela A.M., Dydykina I.S. et al. Personalization of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for skeletal muscle diseases. Resolution on the results of the expert meeting of December 13, 2017. *Medical advice*. 2018;18:76–84 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-76-84.
- Shah S., Soomro M., Kella U. et al. Comparative study of non-steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain. *J Surg Pak Dec*. 2003;8:2–5.
- Karvonen S., Salomäki T., Olkkola K. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008;30(9):703–706.
- Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol*. 2007;42:923–932.
- Singh S., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis, selectivity is with patients, not the drug. *Ann Rheum Dis*. 2006;64(suppl 3):85.
- Solomon D., Glynn R., Levin R., Avorn J. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2002;162:1099–1104.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657–1663.
- Forrest J.B., Camu F., Greer I.A. et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):227–233. DOI: 10.1093/bja/88.2.227
- Филагова Е.Г. Кетонал: возможности ступенчатой терапии острой боли. Лечение заболеваний нервной системы. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2015;2(17):18–22. [Filatov E.G. Ketonal: possibilities of step therapy for acute pain. *Treatment of diseases of the nervous system*. 2015;2(17):18–22 (in Russ.)].
- Данилов А.В. Кетонал ДУО в лечении болевого синдрома. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2013;1:8–10. [Danilov A.V. Ketonal DUO in the treatment of pain. *Effective pharmacotherapy*. *Neurology and Psychiatry*. 2013;1:8–10 (in Russ.)].
- Чичасова Н.В., Камалова Р.Г., Плаксина Т.В., Попов А.А. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал ДУО у больных с дегенеративными заболеваниями суставов. *Науч.-практ. ревматология*. 2014;52(2):195–201. [Chichasova N.V., Kamalova R.G., Plaksina T.V., Popov A.A. New aspects of the treatment of chronic pain: a multicenter open clinical trial of the drug Ketonal Duo in patients with degenerative diseases of the joints. *Scientific and practical rheumatology*. 2014;52(2):195–201 (in Russ.)].

Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта

Д.м.н. Е.Ю. Осинцев, к.м.н. В.А. Мельситов

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Раневая инфекция осложняет течение сахарного диабета (СД) у 15–34% больных. Применяемые в повседневной практике стандартные схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции не обеспечивают удовлетворительных результатов в лечении гнойно-некротических осложнений СД. Появление на фармацевтическом рынке новых классов перевязочных материалов и современных интерактивных повязок требует всесторонней оценки результатов их применения в качестве средств местной терапии хронической раневой инфекции у больных СД.

Многочисленные клинические исследования доказывают высокую эффективность препаратов на основе ионизированного серебра в лечении гнойно-некротических осложнений СД. В статье приведен собственный опыт местной терапии гнойно-некротических осложнений СД с участием 104 больных. Показано, что терапия должна базироваться на комплексном воздействии на инфекционный процесс и стимуляции регенераторно-репаративных механизмов в ранах. Оптимальные результаты получены в группе больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы при использовании сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, раневая инфекция, хроническая рана, биопленка, грануляции, эпителизация, ампутация, местное лечение, сульфатаиозол серебра, Аргосульфан.

Для цитирования: Осинцев Е.Ю., Мельситов В.А. Опыт местного медикаментозного лечения раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы с учетом патогенетического варианта. РМЖ. 2019;2:8–11.

ABSTRACT

Experience of local medical treatment of wound infection in patients with diabetic foot syndrome, taking into account the pathogenetic variant

E.Yu. Osintsev, V.A. Melsitov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Wound infection complicates diabetes mellitus (DM) in 15–34% of patients. Standard schemes of local medical therapy of wound infection used in everyday practice do not provide satisfactory results in the treatment of purulonecrotic complications of DM. The emergence of new classes of bandages and modern interactive bandages on the pharmaceutical market requires a comprehensive assessment of the results of their use as means of local treatment of chronic wound infection in DM patients.

Numerous clinical studies prove the high efficacy of drugs based on ionized silver in the treatment of purulonecrotic complications of DM. The article presents the own experience of local therapy of purulonecrotic complications of diabetes mellitus with participation of 104 patients. It is shown that the therapy should be based on the complex influence on the infectious process and stimulation of regenerative and reparative mechanisms in wounds. Optimal results were obtained in the group of patients with neuropathic form of diabetic foot syndrome using sulfathiazole silver (Argosulfan®).

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot, wound infection, chronic wound, biofilm, granulation, epithelialization, amputation, local treatment, sulfathiazole silver, Argosulfan.

For citation: Osintsev E.Yu., Melsitov V.A. Experience of local medical treatment of wound infection in patients with diabetic foot syndrome, taking into account the pathogenetic variant. RMJ. 2019;2:8–11.

ВВЕДЕНИЕ

Раневая инфекция осложняет течение сахарного диабета (СД) у 15–34% больных. По-прежнему 40–60% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) [1, 2]. Согласно данным Федерального регистра больных СД за 2013–2016 гг., в России сохраняется тенденция к росту новых случаев ампутаций сегмента конечности с 10,5 до 12,4 на 10 тыс. взрослых пациентов. Доля высоких ампутаций в структуре оперативных вмешательств, выполняемых больным СДС, составляет 37,0–45,5% [3].

При СДС раневой процесс сопровождается тяжелыми нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Нарушение фагоцитарной активности лейкоцитов, повышенный уровень воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ приводят к замедленной перестройке экстрацеллюлярного матрикса и удлинению воспалительной стадии раневого процесса [4–6]. Низкий уровень факторов роста, нарушение процессов ангиогенеза, функционирования макрофагов и аккумуляции коллагена, дезорганизация процессов миграции и пролиферации кератиноцитов и фибробластов замедляют темпы эпители-

зации [7–9]. Кроме того, формирование микробных биопленок на раневой поверхности способствует развитию устойчивости возбудителей и обеспечивает торпидное течение раневого процесса [10, 11].

По мнению многих специалистов, механизмы репарации мягких тканей у больных СД мало изучены [4, 7]. Это создает трудности в выборе и эффективном использовании средств местного лечения ран. Применяемые в повседневной практике стандартные схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции не обеспечивают удовлетворительных результатов в лечении гнойно-некротических осложнений СД. Появление на фармацевтическом рынке новых классов перевязочных материалов и современных интерактивных повязок требует всесторонней оценки результатов их применения в качестве средств местной терапии хронической раневой инфекции у больных СД.

Многочисленные клинические исследования доказывают высокую эффективность препаратов на основе ионизированного серебра в лечении гнойно-некротических осложнений СД [12]. Местная терапия хронической раневой инфекции **сульфатиазолом серебра (Аргосульфан®)** основана на противомикробной активности препарата в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, антибиотикорезистентных микроорганизмов, воздействии на формирующиеся биопленки и активизации регенераторно-репаративных процессов в ране [13, 14]. Простота применения путем нанесения крема на раневую поверхность или под окклюзионную повязку, низкая частота аллергических осложнений позволяют использовать препарат в амбулаторно-поликлинической практике.

Собственный опыт применения сульфатиазола серебра при хронической раневой инфекции

Нами проводилась оценка и сравнение параметров раневого процесса у больных СДС при использовании сульфатиазола серебра (Аргосульфан®) и традиционной схемы местной медикаментозной терапии хронических ран [15].

Клиническая часть работы основана на результатах комплексного обследования и лечения 104 больных СДС. Средний возраст больных составил $54,7 \pm 3,8$ года. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от патогенетического варианта СДС. 1-ю группу составили 55 (52,9%) больных с нейропатической формой СДС (НПФ СДС). 2-я группа представлена 49 (47,1%) пациентами с нейроишемической формой СДС (НИФ СДС) (табл. 1). Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от проводимого местного лечения раневого процесса. Основную группу составили 57,7% пациентов ($n=60$), при лечении которых применяли аппликации крема сульфатиазол серебра (Аргосульфан®).

Таблица 1. Распределение больных по патогенетическому варианту СДС

Исследуемые подгруппы	Клинические формы СДС		Всего
	НПФ СДС	НИФ СДС	
Основная	32 (30,8%)	28 (26,9%)	60 (57,7%)
Сравнения	23 (22,1%)	21 (20,2%)	44 (42,3%)
Итого	55 (52,9%)	49 (47,1%)	104 (100%)

Препарат наносился на раневую поверхность толщиной слоя 2–3 мм под окклюзионную повязку 2 р./сут. В группу сравнения вошли 42,3% пациентов ($n=44$), которым проводилась традиционная терапия с использованием повязок с мазью диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол в фазу воспаления и аппликации 10% мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина во вторую и третью фазы раневого процесса.

Распространенность инфекционного процесса соответствовала II–III степени по F.M. Wagner. Средняя площадь раневой поверхности составляла $4,19 \pm 0,7$ см². При первичном микробиологическом исследовании ран был установлен смешанный характер инфекции с высокой степенью обсемененности тканей. Культура *Staphylococcus aureus* выделена из раневого экссудата у 69,2% ($n=72$) больных. Доля MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — метициллинрезистентный золотистый стафилококк) составила 18,1% ($n=13$). У больных с длительно существующей раневой инфекцией определялись неферментирующие грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas aeruginosa* ($n=37$) — 35,6% и *Acinetobacter spp.* ($n=18$) — 17,3%, а также грибы рода *Candida* ($n=11$) — 10,6%.

По результатам дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии, в группе больных НИФ СДС установлен дистальный тип поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Окклюзионно-стенотические изменения преимущественно локализовались в артериях подколенно-берцового сегмента и тыльной поверхности стопы. Значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) составляло $0,74 \pm 0,05$. По классификации А.В. Покровского — Fontein тяжесть хронической ишемии конечности соответствовала IIa–IIб степени.

Всем пациентам проводилась комплексная медикаментозная терапия. В лечении больных СДС реализовался мультидисциплинарный подход, который заключался в компенсации углеводного обмена, назначении системной антибактериальной терапии, применении антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов, симптоматической терапии, разгрузке пораженной конечности и местном медикаментозном лечении раневой инфекции в зависимости от фазы процесса.

Оценка результатов лечения раневой инфекции у больных СДС проведена нами комплексно по нескольким направлениям. Изучены темпы купирования микроциркуляторных нарушений в мягких тканях пораженной конечности, динамика регенераторно-репаративных процессов и темпы эпителизации ран, необходимость выполнения этапных некрэктомий и ампутации конечностей, длительность стационарного этапа лечения больных [16].

Первым проявлением положительной динамики раневого процесса у больных СДС считали уменьшение отека пораженной конечности. Объективным критерием оценки показателя служило вычисление динамического показателя отека конечностей на протяжении первых 7 дней нахождения больного в стационаре методом Е.Ф. Ураткова. В зависимости от темпа спадения отека до восстановления объема контрлатеральной здоровой конечности больные СДС разделены на 3 группы: быстрый — до 3 сут, средний — до 5 сут, медленный — более 6 сут.

Динамика регенераторно-репаративных процессов в ранах оценивалась комплексно на 3, 5, 7, 10, 15 и 21-е сут с момента начала стационарного этапа лечения больного. Критериями эффективности проводимой местной медика-

ментозной терапии раневой инфекции служили данные бактериологического и цитологического исследований раневого экссудата, показатели планиметрии раны и скорость эпителизации.

Оптимальные результаты местного лечения раневой инфекции получены в основной группе больных НПФ СДС. В течение первых 4 дней стационарного лечения у пациентов этой группы отмечен активный темп уменьшения отека мягких тканей пораженной конечности. На 4-е сут от начала местной медикаментозной терапии величина динамического показателя отека снижалась на $10,6 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) от первоначальной величины. У 81,3% больных НПФ СДС основной группы ($n=26$) зарегистрирован быстрый темп спадения отека до восстановления объема здоровой контралатеральной конечности.

Активизация микроциркуляторных процессов у пациентов с НПФ СДС в группе сравнения происходила на 4–5-е сут с момента начала стационарного этапа лечения. Пик снижения динамического показателя отека до величины $5,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$) приходился на 5-й день с момента назначения традиционной схемы местной медикаментозной терапии раневой инфекции. В группе сравнения у 65,2% ($n=15$) больных НПФ СДС установлен медленный темп уменьшения отека пораженной конечности в контролируемые сроки измерения.

В начале стационарного этапа лечения у 78,2% больных НПФ СДС ($n=43$) установлен воспалительный тип цитограммы. При исследовании мазков — отпечатков ран у 21,8% пациентов с НПФ СДС ($n=12$) диагностированы воспалительно-некротические изменения. При проведении местной медикаментозной терапии положительная динамика регенераторно-репаративных процессов отмечена у всех пациентов обеих групп наблюдения. Очищение раневых дефектов от гноя и некротических масс и появление признаков воспалительного типа цитограммы у больных НПФ СДС основной группы отмечались на $5,8 \pm 0,7$ сут ($p < 0,05$) с момента начала использования сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®). При применении традиционных средств местной медикаментозной терапии некротические процессы протекали медленнее. У пациентов группы сравнения воспалительный тип цитограммы регистрировался на $7,2 \pm 0,8$ сут ($p < 0,05$) стационарного лечения.

Во вторую фазу раневого процесса сульфатаиозол серебра (Аргосульфан®) обеспечивал поддержание умеренно влажной среды в ране. В результате появление грануляционной ткани в раневых дефектах у больных основной группы НПФ СДС достоверно отмечено на $10,1 \pm 0,8$ сут ($p < 0,05$) лечения.

Использование 10% мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина в фазу регенерации у пациентов группы сравнения вызывало задержку экссудата на раневой поверхности. Повышение концентрации цитотоксических факторов приводило к задержке сроков формирования грануляционной ткани до $13,2 \pm 1,2$ сут ($p < 0,01$).

Аппликации сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®) в третьей фазе раневого процесса в основной группе больных стимулировали процессы краевой эпителизации, способствуя формированию регенераторно-воспалительного типа цитограммы. Показатель суточного уменьшения площади раны у пациентов основной группы составил $2,94 \pm 0,82\%$. Скорость эпителизации ран у больных основной группы имела тенденцию к увеличению, однако

статистически достоверного уменьшения площади ран ($1,72 \pm 0,51\%$; $p > 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы не достигнуто.

Раневой процесс у больных НИФ СДС имел торпидный характер течения. Показатели скорости уменьшения отека конечности значительно отставали от значений, полученных при лечении пациентов с НПФ СДС. В основной группе больных НИФ СДС только к 6-м сут стационарного лечения динамический показатель отека достигал значения $5,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) от первоначальной величины.

Купирование микроциркуляторных расстройств за время наблюдения отмечено у 53,6% пациентов основной группы ($n=15$). Среди этой когорты больных НИФ СДС у 20% пациентов ($n=3$) зарегистрированы средние показатели, у 80% больных ($n=12$) — медленные темпы спадения отека до восстановления объема контралатеральной конечности.

В контрольной группе больных НИФ СДС восстановление микроциркуляторных нарушений в мягких тканях нижних конечностей отмечено только у 23,8% пациентов ($n=5$) с медленным темпом спадения отека конечности.

В начале стационарного этапа лечения при микроскопии мазков — отпечатков ран у 85,7% больных НИФ СДС ($n=42$) установлены признаки дегенеративно-воспалительного типа цитограммы. Полное очищение раневых дефектов от гноя и некротических масс с появлением признаков воспалительного типа цитограммы у основной группы больных НИФ СДС наступило на $12,9 \pm 0,6$ сут ($p < 0,05$). В группе сравнения за время исследования некротические процессы зарегистрированы у 80,9% пациентов ($n=17$) на $13,4 \pm 1,2$ сут ($p > 0,01$) нахождения в стационаре.

Появление грануляционной ткани во вторую фазу раневого процесса у больных НИФ СДС при использовании сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®) отмечено на $16,2 \pm 1,2$ сут ($p < 0,05$). В группе сравнения репаративные процессы активизировались на $17,3 \pm 1,9$ сут ($p < 0,05$) от начала лечения. Процессы эпителизации раневых дефектов наблюдались только у 39,3% больных основной группы ($n=11$). Показатель суточного уменьшения площади раны составил $0,92 \pm 0,18\%$ [15].

Таким образом, наличие ишемического компонента у больных НИФ СДС являлось определяющим фактором, пролонгирующим течение раневого процесса на всех его фазах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение раневой инфекции у больных СДС требует комплексного мультидисциплинарного подхода, с возможностью активного воздействия на микробные агенты, формирующиеся биопленки, регенераторно-репаративные процессы в ранах.

Основополагающими факторами, определявшими прогноз эпителизации хронических ран у больных СД, являлись распространенность и глубина поражения тканей стопы и степень нарушения артериального кровообращения в нижних конечностях. Согласно полученным нами данным у больных с НПФ СДС основной группы темпы регенераторно-репаративных процессов заметно опережали показатели, полученные в группе больных с ишемией мягких тканей конечности. Сульфатаиозол серебра (Аргосульфан®) активизировал регенераторно-репаративные процессы у больных с НПФ СДС, что позволило улучшить результаты лечения и сохранить опорную функцию конечности. В условиях

ишемии конечности раневой процесс носил торпидный характер, в связи с чем местная медикаментозная терапия не обеспечивала стимуляцию репаративных процессов.

Длительность стационарного этапа лечения у больных СДС основной группы составила $17,1 \pm 1,3$ дня ($p < 0,05$). Ампутации сегментов конечности и летальных исходов у больных этой группы не было. В группе сравнения средняя длительность стационарного этапа лечения составила $22,6 \pm 2,9$ дня ($p < 0,05$), что обусловлено необходимостью проведения дополнительной хирургической обработки ран и этапной некрэктомии. Частота ампутаций сегментов конечностей в группе сравнения составила 6,8% ($n=3$).

Таким образом, на основании приведенных данных можно заключить, что местная терапия раневой инфекции у больных СДС должна базироваться на комплексном воздействии на инфекционный процесс и стимуляции регенераторно-репаративных механизмов в ранах. Применение сульфатаиозола серебра (Аргосульфан®) в лечении больных НПФ СДС позволяет активизировать течение всех фаз раневого процесса. Следует учитывать, что результаты лечения раневой инфекции в группе больных НИФ СДС зависят от степени компенсации артериального кровообращения в пораженной конечности, а не от особенностей проводимой местной медикаментозной терапии.

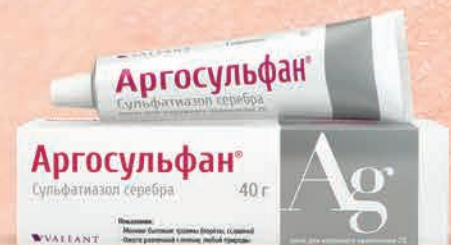
Литература

1. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S. et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. ADA; 2018.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. [Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal register of patients with diabetes mellitus (2013–2016). Diabetes Mellitus. 2018;21(3):170–177 (in Russ.).]
4. Baltzis D., Eleftheriadou I., Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. Adv. Ther. 2014;31:817–836.
5. Liu Y., Min D., Bolton T et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2009;32(1):117–119.
6. Li Z., Guo S., Yao F. et al. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. J Diabetes Complications. 2013;27:380–382.
7. Dinh T., Tecilazich F., Kafanas A. et al. Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. Diabetes. 2012;61:2937–2947.
8. Brancato S., Albina J. Wound macrophages as key regulators of repair origin, phenotype, and function. Am J Pathol. 2011;178:19–27.
9. Mingyuan M., Yiwen N., Ting X. et al. Diabetes-impaired wound healing and altered macrophage activation: A possible pathophysiological correlation. Wound Rep. Reg. 2012;20:203–213.
10. Bjarsholt Th., Cooper R., Fletcher J. et al. Management of biofilms. World Union of Wound Healing Societies; 2016.
11. Fonseca A.P. Biofilms in wounds: an unsolved problem? eWma Journal. 2011;11:10–23.
12. Dissemond J., Böttrich J.G., Braunwarth H. et al. Evidence for silver in wound care — meta-analysis of clinical studies from 2000–2015. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2017;15(5):524–535.
13. Chuangsuwanich A., Charnsanti O., Lohsirivat V. et al. The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers. J. Med. Assoc. Thai. 2011;94(5):559–565.
14. Савченко Ю.П., Парамонова О.А., Малышко В.В. и др. Оптимизация местного лечения больных флегмонами лица и шеи с использованием современных антисептических средств. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(II):47–51 [Savchenko Yu.P., Paramonova O.A., Malysheko V.V. et al. Optimization of topical treatment of patients with phlegmons of face and neck with the use of modern antiseptic drugs. RMJ. Medical Review. 2018;2(II):47–51 (in Russ.).]
15. Осинцев Е.Ю., Мельситов В.А., Бугаева И.О. Местная медикаментозная терапия раневой инфекции у больных с синдромом диабетической стопы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(2):325–329. [Osintsev E.Yu., Melsitov V.A., Bugaeva I.O. Local drug therapy for wound infection in patients with diabetic foot syndrome. Saratov Scientific Medical Journal. 2012;8(2):325–329 (in Russ.).]
16. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей. Под ред. Кузина М.И., Костюченко Б.М. М.: Медицина; 1990. [Wounds and wound infection: a guide for doctors. Ed. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. M.: Medicine; 1990 (in Russ.).]

Аргосульфан®



Аргосульфан® – для лечения ран!



Содержит ионы серебра



Двойное действие – ранозаживляющее и противомикробное*



Способствует заживлению без образования грубого рубца**

Рег. уд.: П N014888/01 от 24.04.2009. RUS-DRM-ARG-NON-03-2018-1078_updated. Реклама. *Аргосульфан® — антибактериальный препарат местного применения, способствующий заживлению ран (Инструкция по медицинскому применению препарата Аргосульфан). **Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. Клиническая дерматология и венерология, №3, 2013.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Экспериментально-клиническое обоснование механизмов многоцелевого терапевтического действия комплексного биорегуляционного препарата

Профессор В.А. Жернов¹, профессор В.К. Фролков¹, к.м.н. М.М. Зубаркина¹, профессор Л.Г. Агасаров²

¹ФГАОУ ВО РУДН, Москва

²ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

У спортсменов после травм развиваются воспалительные процессы в опорно-двигательном аппарате, при лечении которых применение лекарственных средств может быть ограниченным.

Цель исследования: изучение терапевтических эффектов препарата Траумель С в условиях моделирования воспалительного процесса у экспериментальных животных и у спортсменов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата воспалительного генеза.

Материал и методы: исследования проведены на белых крысах линии Вистар с моделью адъювантного артрита и у спортсменов с посттравматическими воспалениями (бурсит, тендовагинит, периартрит). Анализировалась динамика воспалительного процесса, иммунокомпетентной и ноцицептивной систем при двухнедельном применении мазевой формы, содержащей препарат Траумель С.

Результаты исследования: установлено, что экспериментальная модель хронического воспалительного процесса (адъювантный артрит) воспроизводит основные патогенетические реакции заболевания, включая угнетение иммунной системы, активацию биохимических маркеров боли (субстанции Р и гистамина) и снижение уровня антиноцицептивных показателей (серотонина и бета-эндорфина). Курсовое применение мази Траумель С приводит к регрессу воспалительного процесса (уменьшению отека задних конечностей у экспериментальных животных, снижению лейкоцитоза, снижению показателя завершенности фагоцитоза, а также увеличению продукции серотонина и бета-эндорфина). Практически такие же результаты были получены у спортсменов с воспалением опорно-двигательного аппарата, при этом практически в 2 раза уменьшался болевой синдром. Одновременно наблюдалось снижение концентрации цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличение естественных киллерных клеток НК. Снижение болевого синдрома статистически достоверно ассоциировалось с повышением продукции серотонина и бета-эндорфина.

Заключение: комплексный биорегуляционный препарат Траумель С подтвердил свою клиническую эффективность при лечении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у спортсменов и при экспериментальном моделировании воспаления суставов у лабораторных животных.

Ключевые слова: воспалительный процесс, опорно-двигательный аппарат, спортсмены, экспериментальные животные, крысы, комплексный биорегуляционный препарат Траумель С, иммунная система, ноцицептивная система.

Для цитирования: Жернов В.А., Фролков В.К., Зубаркина М.М., Агасаров Л.Г. Экспериментально-клиническое обоснование механизмов многоцелевого терапевтического действия комплексного биорегуляционного препарата. РМЖ. 2019;2:12–15.

ABSTRACT

Experimental and clinical justification of mechanisms of multi-purpose therapeutic action of a complex bioregulatory preparation

V.A. Zhernov¹, V.K. Frolkov¹, M.M. Zubarkina¹, L.G. Agasarov²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² National medical research center for rehabilitation and balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Inflammatory processes in the musculoskeletal system develop in athletes after injuries, in the treatment of which the use of drugs may be limited.

Aim: study of the therapeutic effects of the preparation Traumeel S in the conditions of modeling the inflammatory process in experimental animals and in athletes with diseases of the musculoskeletal system of inflammatory genesis.

Patients and Methods: studies were carried out on white Wistar line rats with adjuvant arthritis model and in athletes with post-traumatic inflammation (bursitis, tendovaginitis, periartthritis). Dynamics of inflammatory process, immunocompetent and nociceptive systems at two-week application of ointment form containing Traumeel S was analyzed.

Results: it was established that the experimental model of chronic inflammatory process (adjuvant arthritis) reproduces the main pathogenetic reactions of the disease, including suppression of the immune system, activation of biochemical pain markers (substances P and histamine) and reduction of the level of antinociceptive indices (serotonin and beta-endorphin). Course application of Traumeel S ointment leads to regression of inflammatory process (reduction of lower limb edema in experimental animals, reduction of leukocytosis), reduction of phagocytosis completion rate, as well as increase of serotonin and beta-endorphin production. Almost the same results were obtained in athletes with inflammation of the musculoskeletal system, with almost twofold decrease in pain syndrome. Simultaneously, the concentration

of cytotoxic T-lymphocytes decreased and natural killer cells increased. A decrease in pain syndrome was statistically significantly associated with an increase in serotonin and beta-endorphin production.

Conclusion: *complex bioregulatory drug Traumeel S confirmed its clinical efficacy in the treatment of inflammatory diseases of the musculoskeletal system in athletes and experimental simulation of joint inflammation in experimental animals.*

Keywords: *inflammatory process, musculoskeletal system, sportsmen, experimental animals, rats, bioregulatory drug Traumeel S, immune system, nociceptive system.*

For citation: *Zhernov V.A., Frolkov V.K., Zubarkina M.M., Agasarov L.G. Experimental and clinical justification of mechanisms of multi-purpose therapeutic action of a complex bioregulatory preparation. RMJ. 2019;2:12–15.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современный спорт предъявляет повышенные требования к организму человека, при этом достижение высоких результатов зачастую сопровождается снижением активности саногенетических процессов в восстановительном периоде после травмы или при обострении застарелых соматических заболеваний [1–3]. Современная фармакология представлена огромным спектром различных препаратов, которые, как правило, обладают мощным лечебным воздействием при острых состояниях, но в случае хронического процесса, требующего длительного лечения, при применении лекарственных средств могут проявляться нежелательные побочные эффекты [4]. Кроме того, эффективный фармацевтический препарат может вступать в конфликт с требованиями антидопингового комитета, что ограничивает сферу его применения, особенно в соревновательный период [5].

Одной из наиболее частых проблем современного спорта являются травмы опорно-двигательного аппарата и ассоциированные с ними воспалительные процессы: бурситы, тендовагиниты, эпикондилиты, периартриты и т. п. [6, 7]. Известно, что вследствие травм резко нарушаются трофические процессы в поврежденном участке опорно-двигательного аппарата. В свою очередь, нарушения трофического обеспечения поврежденных тканей ведут к снижению адаптационных возможностей клеток, функциональным расстройствам и дистрофическим изменениям [8].

Вызывая прогрессивное нарушение трофики и обменных процессов в тканях, травматические повреждения в большинстве случаев сами являются результатом нарушения кровообращения и обмена веществ в тканях при локальных повреждениях и перенапряжениях. Возникающая при этом гипоксия, обменные нарушения захватывают и сосудистую стенку, что способствует возникновению мелких кровоизлияний и повторных микротравм при чрезмерных спортивных нагрузках [9]. На этом фоне достаточно быстро могут развиваться различные воспалительные заболевания.

Как упоминалось выше, классическая фармакотерапия не лишена недостатков, поэтому в качестве альтернативы можно рассмотреть возможность применения гомеопатических препаратов, эффективность действия которых, впрочем, нуждается в серьезных доказательствах и, особенно, в исследованиях, посвященных изучению механизмов их действия [10, 11].

В связи с этим **целью** настоящего исследования было изучение терапевтических эффектов препарата Траумель С в условиях моделирования воспалительного процесса у экспериментальных животных и у спортсменов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата воспалительного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть наших исследований была проведена на 45 белых крысах линии Вистар, у 30 из которых воспроизводилась модель адьювантного артрита по модифицированной методике Сура с соавт. путем однократного введения в подушечки задних лап адьюванта следующего состава: вакцина БЦЖ 20 мг, физиологический раствор 20 мл, ланолин 1,5 мл, вазелиновое масло 8,5 мл (тщательно перемешиваемое при температуре 56 °С в течение 30 мин). Терапевтические воздействия начинались после хронизации воспалительного процесса (через 30 дней после инициации адьювантного артрита). У лабораторных животных определяли различные показатели, характеризующие состояние иммунной системы: лейкоцитарная формула крови, в сыворотке крови определяли лизоцим по методике О.В. Бухарина и содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методике В. Гашковой. Кроме того, в сыворотке крови животных определяли некоторые параметры ноцицептивной системы (гистамин, серотонин, бета-эндорфин и субстанция Р), а также измеряли периметр пораженного сустава. В качестве контроля выступали 15 здоровых крыс.

В клинической серии исследований приняли участие 27 спортсменов высокой квалификации (мастера спорта по легкой атлетике), у которых были выявлены воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата. Эффективность терапевтических мероприятий оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли, также проводилось определение различных типов иммунокомпетентных клеток методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител (АО «Сорбент ЛТД», Россия): для Т-лимфоцитов — CD3, для Т-хелперов/индукторов — CD4, для цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8, для В-лимфоцитов — CD20, для естественных киллерных клеток (NK) — CD16. Учет полученных результатов проводился на лазерном проточном цитофлуориметре Erix-XL Coulter (Франция). Определение содержания иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле (по G. Mancini et al.) В работе использовали моноспецифические сыворотки, изготовленные в НИИВС им. И.И. Мечникова.

В качестве метода воздействия применяли мазевую форму Траумель С, которую наносили на пораженный сустав 2–3 р./сут в течение 2 нед. При проведении экспериментов у животных контрольной группы по такой же методике применяли вазелин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование воспалительного процесса в суставах задних конечностей у экспериментальных животных

Таблица 1. Динамика исследуемых показателей у крыс с адьювантным артритом

Показатели	Здоровые крысы (n=15)	Крысы с адьювантным артритом			
		Контрольная группа (вазелин) (n=15)		Основная группа (Траумель С) (n=15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Периметр сустава правой лапки, мм	20,9±0,74	33,7±1,29*	32,1±1,03*	32,5±1,14*	26,2±1,01**
Периметр сустава левой лапки, мм	21,2±0,79	34,2±1,32*	32,6±1,07*	31,8±1,20*	27,0±1,05**
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,3±0,51	15,8±0,74*	15,0±0,66*	15,1±0,69*	12,1±0,60 [†]
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	6,42±0,26	9,02±0,38*	8,74±0,35*	8,87±0,35*	7,73±0,28**
Показатель завершенности фагоцитоза, %	61,5±2,29	74,6±2,56*	70,3±2,04*	75,4±2,67*	66,9±1,85**
Лизоцим, мкг/мл	10,0±0,31	13,0±0,34*	12,2±0,28*	12,7±0,31*	11,9±0,34*
ЦИК, ед	20,9±0,71	21,5±0,75	21,8±0,79	20,6±0,70	21,2±0,73
Субстанция Р, нг/мл	0,44±0,03	0,51±0,04*	0,48±0,04	0,54±0,05*	0,47±0,04
Серотонин, нг/мл	226±9,2	201±8,0*	214±8,5	194±7,5*	218±8,4 [†]
Гистамин, нмоль/л	3,08±0,18	3,66±0,22*	3,52±0,19	3,59±0,20*	3,12±0,19
Бета-эндорфин, пмоль/л	20,5±0,96	17,1±0,84*	19,2±0,90	17,4±0,81*	24,9±1,25**

Примечание. *p<0,05 по сравнению со здоровыми животными; **p<0,05 при сравнении с показателями до лечения.

сопровождалось значительным изменением активности иммунной системы и дисбалансом ноцицептивных показателей (табл. 1). Выявлено, что внешние проявления воспаления в виде увеличения периметра лапок более чем на 50% ассоциировались с выраженным увеличением количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов (на 37 и 39% соответственно), увеличением показателя завершенности фагоцитоза на 13,5%, возрастанием концентрации лизоцима на 30%. При этом отчетливо видна активация биохимических маркеров боли (субстанции Р и гистамина) на фоне снижения концентрации в крови антиноцицептивных параметров (серотонина и бета-эндорфина). Таким образом, адьювантный артрит у крыс достаточно разнообразно представляет собой модель воспалительного процесса.

В контрольной группе животных существенных изменений при применении вазелина не произошло, если некоторые показатели после такого воздействия и менялись, то незначительно и не достигали статистической достоверности. В то же время в основной группе животных, получавших в течение 2 нед. мазь Траумель С, были выявлены существенные изменения многих параметров. Во-первых, снизилась активность воспалительного процесса (уменьшился периметр отека нижних конечностей на 19%, лейкоцитоз стал менее выраженным, на 13% упал уровень сегментоядерных нейтрофилов). Во-вторых, отмечалась достоверная динамика иммунологических показателей, которые приближались к референтным значениям у здоровых крыс. В-третьих, достоверно отмечалась активация антиноцицептивных показателей (серотонина и бета-эндорфина), хотя следует отметить, что биохимические маркеры боли (гистамин и субстанция Р) изменились незначительно. Таким образом, экспериментальные исследования подтвердили наличие выраженного терапевтического эффекта препарата Траумель С при моделировании хронического воспалительного процесса.

Аналогичные исследования были проведены и у спортсменов высокой квалификации с воспалительными за-

болеваниями опорно-двигательного аппарата. Из 27 испытуемых у 12 был выявлен бурсит, у 8 — тендовагинит, у 7 — периартрит. Как и в экспериментальных исследованиях, спортсмены применяли втирание мази Траумель С 2–3 р./сут в течение 2 нед. По динамике клинических проявлений заболевания улучшение было выявлено у 22 спортсменов, без изменений — у 4 и только у 1 отмечалось некоторое ухудшение. Эти факты были подкреплены значимой динамикой различных параметров иммунокомпетентной системы, биохимических маркеров боли и показателя ВАШ боли (табл. 2).

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей у спортсменов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата после применения мази Траумель С

Показатели	До лечения	После лечения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,89±0,29	7,17±0,22*
CD3, %	69,3±1,42	71,8±1,50
CD4, %	43,4±0,99	45,1±1,06
CD8, %	22,0±0,66	17,3±0,51*
CD16, %	12,3±0,37	14,9±0,44*
CD20, %	7,59±0,21	10,2±0,33*
Ig A, г/л	1,90±0,13	1,79±0,10
Ig M, г/л	1,08±0,12	0,92±0,08
Ig G, г/л	11,5±0,39	13,8±0,42*
ВАШ боли, см	7,69±0,14	3,03±0,07*
Субстанция Р, нг/мл	0,51±0,04	0,42±0,03*
Серотонин, нг/мл	238±8,5	286±10,2*
Гистамин, нмоль/л	3,39±0,12	3,30±0,11
Бета-эндорфин, пмоль/л	24,7±0,85	31,0±1,12*

Примечание. *p<0,05 при сравнении с показателями до лечения.

Выявлено, что на фоне снижения воспаления (лейкоцитоз уменьшился на 28%) отмечалось достоверное падение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), увеличение числа естественных киллерных клеток (NK) (CD16) и В-лимфоцитов (CD20). Одновременно наблюдалось увеличение синтеза Ig G на 20%.

Одновременно уменьшалось проявление боли по шкале ВАШ (более чем в 2 раза), что ассоциировалось со значительным увеличением концентрации в крови антиноцицептивных параметров (серотонина — на 20%, бета-эндорфина — на 26%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный биорегуляционный препарат Траумель С подтвердил свою клиническую эффективность при лечении воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у спортсменов и при экспериментальном моделировании воспаления суставов у лабораторных животных. Препарат может быть рекомендован для применения при различных воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата у лиц, занимающихся спортом, и у других категорий пациентов, подверженных риску травматизации суставов. ▲

Литература

1. Гладков В.Н. Некоторые особенности заболеваний, травм, перенапряжений и их профилактика в спорте высших достижений. М.: Советский спорт; 2007. [Gladkov V.N. Some features of diseases, injuries, surges and their prevention in the sport of higher achievements. M.: Soviet Sport; 2007 (in Russ.).]
2. Граевская Н.Д. Спорт и здоровье. Теория и практика физической культуры. 1996;4:49–54. [Graevskaya N.D. Sports and health. Theory and practice of physical culture. 1996;4:49–54 (in Russ.).]
3. Миронова З.С., Меркулова Н.И. Перенапряжение опорно-двигательного аппарата у спортсменов. М.: Физкультура и спорт; 1982. [Mironova Z.S., Merkulova N.I. Overstrain of the musculoskeletal system in athletes. M.: Physical Culture and Sports; 1982 (in Russ.).]
4. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение в системе подготовки спортсменов. Краснодар: Советская Кубань; 1999. [Makarova G.A. Pharmacological support in the system of training athletes. Krasnodar: Soviet Kuban; 1999 (in Russ.).]
5. Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология. Справочник. М.: Московская правда; 1999. [Seyfulla R.D. Sports pharmacology. Directory. M.: Moskovskaya Pravda; 1999 (in Russ.).]
6. Петерсон Л., Ренстрем П. Травмы в спорте. М.: Физкультура и спорт; 1981. [Peterson L., Renstrom P. Injuries in sports. M.: Physical Culture and Sports; 1981 (in Russ.).]
7. Стернин Ю.И. Роль системной энзимотерапии в профилактике заболеваний и срыва адаптации в спорте высших достижений. Дис... докт. мед. наук., М.; 2008. [Sternin Yu.I. The role of systemic enzyme therapy in the prevention of diseases and the breakdown of adaptation in the sport of higher achievements. Thesis. M.; 2008 (in Russ.).]
8. Михайлов С.С. Спортивная биохимия. М.: Советский спорт; 2006. [Mikhailov S.S. Sports biochemistry. M.: Soviet Sport; 2006 (in Russ.).]
9. Уилмор Дж., Костилл Д. Физиология спорта. Киев: Олимпийская литература; 2001. [Wilmore J., Costill D. Physiology of sport. Kiev: Olympic literature; 2001 (in Russ.).]
10. Керсшот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. М.; 2013. [Kerschot Ya. Clinical guide to biopuncture. M.; 2013 (in Russ.).]
11. Рабинович С.А., Марьяновский А.А., Серебряков С.О. Общая терапия: справочник по препаратам фирмы «Хеель». М.; 2012. [Rabinovich S.A., Maryanovsky A.A., Serebryakov S.O. General therapy: a guide to Heel preparations. M.; 2012 (in Russ.).]

Траумель® С комплексный биорегуляционный препарат с доказанным противовоспалительным действием для многоцелевого применения¹

- Растяжения, вывихи и ушибы^{1,2}
- Травмы мягких тканей¹
- Остеоартрит любой локализации³



1. Инструкция по медицинскому применению Траумель® С, Рег.№/дата П N011686/02 от 26.05.2009.
2. Gonzalez De Vega G.C. et al. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial.
3. Lozada C.J. et al. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZART trial.

На правах рекламы

ООО «Хеель РУС»
115035, Москва, Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru

-Heel
Healthcare designed by nature

Роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий

Профессор М.Р. Кузнецов^{1,2}, к.м.н. Б.Б. Орлов¹, к.м.н. И.П. Марченко², А.А. Хотинский^{1,3}, Л.А. Несходимов¹

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва

³ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной ТЭЛА.

Материал и методы: в исследование включено 210 пациентов с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА, проходивших лечение с 2013 по 2017 г. Контрольное обследование проведено в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 45 пациентов, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ); во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ. Для выявления венозного тромбоза в системе нижней полой вены использовано ультразвуковое ангиосканирование, оценку степени поражения сосудистого русла легких осуществляли посредством мультиспиральной компьютерной томоангиографии и сцинтиграфии легких, выполняли эхокардиографию, оценивали сопутствующие заболевания.

Результаты исследования: выявлены следующие факторы риска развития ХТЭЛГ после ТЭЛА: длительность тромботического анамнеза (1-я группа — $13,70 \pm 2,05$ сут, 2-я группа — $8,16 \pm 1,13$ сут, $p=0,015$), локализация венозного тромбоза в нижних конечностях (наиболее благоприятная — вены голени, подколенная и общая бедренные вены, неблагоприятная — поверхностная бедренная вена). Выбор препарата для тромболитической и антикоагулянтной терапии: стрептокиназа и урокиназа были значительно эффективнее алтеплазы, ривароксабан превосходил комбинацию нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов с варфарином. Также факторами риска развития ХТЭЛГ явились изначальная степень легочной гипертензии и трикуспидальная недостаточность, положительная динамика этих показателей на фоне тромболитической или антикоагулянтной терапии. Из сопутствующих заболеваний значимыми факторами риска развития ХТЭЛГ служили перенесенные заболевания органов брюшной полости, особенно спленэктомия, гипертоническая болезнь 3-й степени, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз.

Заключение: результаты исследования позволяют с высокой степенью достоверности выявлять пациентов, предрасположенных к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, что создает основу для своевременного проведения мероприятий, направленных на снижение риска возникновения данного осложнения и улучшение отдаленных результатов лечения ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, факторы риска, предикторы развития, стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза, варфарин, ривароксабан, МСКТ-ангиография, сцинтиграфия легких, эхокардиография.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Орлов Б.Б., Марченко И.П. и др. Роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий. РМЖ. 2019;2:16–20.

ABSTRACT

The role of thrombolytic and anticoagulant therapy in reducing the risk of chronic pulmonary hypertension after pulmonary embolism

M.R. Kuznetsov^{1,2}, B.B. Orlov¹, I.P. Marchenko², A.A. Khotinsky^{1,3}, L.A. Neskhodimov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Bauman City Clinical Hospital No 29, Moscow

³First N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Moscow

Aim: to determine the role of thrombolytic and anticoagulant therapy in reducing the risk of chronic pulmonary hypertension after PE.

Patients and Methods: 210 patients diagnosed with submassive and massive PE from 2013 to 2017 were included in the study. The control examination was conducted within 1 to 3 years after the initial hospitalization. Patients were divided into two groups: Group 1 was represented by 45 patients, in whom the control examination revealed signs of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH); the second group included 165 patients without CTEPH signs. To detect venous thrombosis in the inferior vena cava system ultrasound angioscanning was used, estimation of the degree of lung vascular lesion was carried out by means of multihelix computer tomoangiography and lung scintigraphy, echocardiography was performed, and associated diseases were evaluated.

Results: the following risk factors for the development of CTEPH after PE were revealed: duration of thrombotic anamnesis (1 group 13.70 ± 2.05 days, 2 group 8.16 ± 1.13 days, $p=0.015$), localization of venous thrombosis in the lower limbs (the most favorable — the veins of the thigh, popliteal vein and common femoral veins, unfavorable — the superficial femoral vein). The choice of the preparation for thrombolytic and anticoagulant therapy: streptokinase and urokinase were much more effective than alteplase, Rivaroxaban surpassed the combi-

nation of unfractionated or low molecular weight heparins with warfarin. Also risk factors for CTEPH were the initial degree of pulmonary hypertension and tricuspidal insufficiency, as well as the positive dynamics of these indicators against the background of thrombolytic or anticoagulant therapy. Among the concomitant diseases, the significant risk factors for the development of CTEPH were the diseases of the abdominal cavity, especially splenectomy, hypertension of the 3rd degree, diabetes mellitus, postinfarction cardiosclerosis. On the other hand, age, sex, severity at the moment of admission, presence of heart attack pneumonia, surgical prophylaxis of PE relapse, number of pregnancies and births in the history, traumatological and oncological history, heart rhythm disorders did not have a reliable influence on the possible development of CTEPH.

Conclusion: the results of the study allow to identify with a high degree of reliability the patients predisposed to the development of CTEPH after the PE, which creates the basis for the timely implementation of measures aimed at reducing the risk of this complication and improving the long-term results of PE treatment.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, risk factors, predictors of development, streptokinase, urokinase, alteplase, warfarin, rivaroxaban, MDCT-angiography, lung scintigraphy, echocardiography.

For citation: Kuznetsov M.R., Orlov B.B., Marchenko I.P. et al. The role of thrombolytic and anticoagulant therapy in reducing the risk of chronic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *RMJ*. 2019;2:16–20.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) считаются одними из самых грозных состояний, имеющих отношение к различным областям клинической медицины. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев данного заболевания, к которым относят тромбоз глубоких (ТГВ) и подкожных вен, тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА) [1, 2].

В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек [1]. Даже в случаях своевременного выявления ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится своевременно в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [3]. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь (ПТБ) нижних конечностей или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Если в первом случае возникает глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, то в случае с ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напрямую связанная с массивностью поражения легочного русла [4]. Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА [1].

К предрасполагающим факторам формирования хронической легочной гипертензии часто относят молодой возраст пациентов и крупный дефект перфузии по данным скинтиграфии легких в период острой ТЭЛА [5, 6]. Недостаточная антикоагулянтная терапия, большая масса тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ТЭЛА также вносят вклад в развитие ХТЭЛГ [7].

Следует, однако, сказать, что эти критерии носят размытый характер, без четкой их характеристики, и не всегда можно с большой вероятностью говорить о риске развития ХТЭЛГ у того или иного больного после перенесенной ТЭЛА.

Цель исследования: определить роль тромболитической и антикоагулянтной терапии в снижении риска развития хронической легочной гипертензии после перенесенной ТЭЛА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. В исследование было включено 210 пациентов, поступивших в клинику с диагнозом субмассивной и массивной ТЭЛА с 2013 по 2017 г. В дальнейшем эти больные были вызваны в сроки от 1 до 3 лет после первичной госпитализации для контрольного обследования. В зависимости от того, была или нет выявлена у них на тот момент ХТЭЛГ, пациенты были разделены на две группы: 1-я группа была представлена 45 пациентами, у которых при контрольном обследовании были выявлены признаки легочной гипертензии; во 2-ю группу вошли 165 больных без признаков ХТЭЛГ.

В данной работе мы оценивали множество различных факторов, способных привести к развитию ХТЭЛГ, в т. ч. возраст больных, сопутствующую патологию, длительность заболевания, эмболоопасность и локализацию венозного тромбоза, варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии.

Следует отметить, что в исследовании принимали участие только те пациенты, которые поступили в клинику с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. В связи с этим были исключены больные с другими видами хронической легочной гипертензии.

Из инструментальных методов диагностики для выявления венозного тромбоза в системе нижней полой вены мы использовали ультразвуковое ангиосканирование с помощью аппарата HD11 (Нидерланды) с линейными датчиками 7–10 МГц и конвексными датчиками 3,5–5 МГц.

Для неинвазивного ангиографического обследования мы использовали мультиспиральную компьютерную томоангиографию (МСКТ-ангиографию). Исследование проводилось на аппарате Aquilion Prime (Япония).

Обработку данных проводили с применением программы Statistica 12.0, StatSoft Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности мы использовали тест Шапиро — Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли при помощи *t*-теста Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). При отличном от нормального распределения данных для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли *U*-критерий Манна — Уитни. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки значимости различий между выявленным в результате исследования количеством исходов или каче-

ственных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах, при справедливости нулевой гипотезы использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Анализ отдаленных результатов проводили с помощью метода Каплана — Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По окончании математического анализа были выявлены следующие факторы, достоверно влияющие на формирование ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Одним из таких факторов можно считать длительность заболевания, а именно *сроки возникновения тромбоза*. У пациентов, у которых в процессе наблюдения не развилась ХТЭЛГ, давность развития тромботических масс в венах нижних конечностей составила $8,16 \pm 1,13$ сут, в то время как у больных с ХТЭЛГ — $13,70 \pm 2,05$ сут ($p=0,015$). По-видимому, это связано с процессами организации тромботических масс, наиболее полно, по мнению многих авторов, заканчивающихся к концу 2-недельного срока [8–10]. В связи с этим в случаях ТЭЛА тромболитическая или антикоагулянтная терапия не достигает значимого клинического эффекта по сравнению с таковой при наличии более свежих тромботических масс, что было подтверждено нами при дальнейшем изучении исследуемых параметров.

Вторым фактором, имеющим отношение к вероятности ХТЭЛГ, явился *уровень тромба* в нижних конечностях. Более благоприятной оказалась дистальная локализация тромба: в венах голени (у пациентов без ХТЭЛГ она встречалась почти в 2 раза чаще (25,45% против 13,33%)) и подколенной вене (27,27% и 8,89% соответственно). Наиболее неблагоприятная локализация тромба была определена на уровне поверхностной бедренной вены — в 42,22% случаев у пациентов с ХТЭЛГ и в 27,27% у больных без ХТЭЛГ.

Объяснить это можно следующим образом. При дистальном венозном тромбозе сами по себе размеры тромботических масс не такие большие, в связи с чем при свершившейся эмболии происходит меньшее поражение легочного русла, а артериальные ветви, заполненные тромботическими массами, легче подвергаются реканализации. При тромбозе поверхностной бедренной вены тромботические массы, как правило, имеют большие размеры, в первую очередь по толщине. Клиническая же картина заболевания часто стерта из-за сохранения кровотока по глубокой вене бедра, на фоне этого флотирующая верхушка тромба может вырасти до значительных размеров в окклюзивно тромбированной и отключенной из кровотока поверхностной бедренной вене.

Выяснилось, что локализация тромба в общей бедренной вене также является благоприятным фактором, способствующим более редкому развитию легочной гипертензии. Так, у пациентов без ХТЭЛГ данная локализация встречалась в 27,27% случаев, у больных ХТЭЛГ — в 8,89% случаев. На наш взгляд, связано это может быть с более яркой клинической картиной заболевания и своевременным обращением больных за медицинской помощью, а также более прочной фиксацией тромботических масс в области основания тромба.

Значимым фактором отсутствия развития ХТЭЛГ после ТЭЛА явилась проводимая *тромболитическая терапия*. И если сам факт ее проведения у пациентов, по-

ступивших в стационар, достоверно не влиял на развитие хронической легочной гипертензии (она проводилась в 46,67% и 41,82% случаев соответственно в группе пациентов с и без ХТЭЛГ), то выбор препарата, которым она выполнялась, существенно повлиял на результаты лечения. Так, алтеплаза в группе с ХТЭЛГ применялась в 15,56% случаев по сравнению с 5,45% случаев у пациентов без хронической легочной гипертензии, урокиназа соответственно — в 4,4% и 16,3%, стрептокиназа (Республика Беларусь) — в 6,67% и 12,73%, стрептокиназа (Индия) — в 13,33% и 3,64%. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что адекватно проводимая тромболитическая терапия благоприятно сказывается на результатах лечения пациентов с ТЭЛА, приводя к снижению риска развития ХТЭЛГ в дальнейшем, что не совсем совпадает с мнением тех авторов, которые не различают по эффективности тромболитики и гепарины [11, 12].

Следующим важным показателем, имеющим отношение к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, следует считать вид назначаемой *антикоагулянтной терапии*. В подавляющем большинстве случаев применение короткого курса гепаринотерапии (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) с переходом на варфарин для вторичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений не способствовало уменьшению легочной гипертензии, в то время как прием ривароксабана в течение длительного срока с первого дня лечения приводил к ее снижению. Так, в группе пациентов с ХТЭЛГ варфарин применялся в 91,11% случаев, а у пациентов, у которых ХТЭЛГ не развилась, — только в 5,09%; ривароксабан соответственно — в 4,44% и 89,09%. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о более благоприятной положительной роли ривароксабана в активизации собственной тромболитической системы. Другие антикоагулянты, такие как дабигатран этексилат, и длительный курс низкомолекулярных гепаринов использовались в нашем исследовании в единичных наблюдениях и не повлияли на результаты лечения.

Степень поражения легочного русла, определяемая посредством МСКТ-ангиографии, достоверно не отличалась при первичном поступлении пациентов в стационар с ТЭЛА и составила $12,43 \pm 2,51$ и $13,12 \pm 2,46$ балла ($p=0,812$), в то время как при контрольном (через 1–3 года) обследовании пациентов разница между двумя группами была достоверной ($10,55 \pm 1,13$ и $6,63 \pm 0,50$ балла соответственно, $p=0,046$). При контрольной скинтиграфии легких количество пораженных сегментов, в которых наблюдалось снижение перфузии, также было различным. Если у пациентов, у которых в итоге развилась ХТЭЛГ, этот показатель увеличился с $6,24 \pm 0,77$ до $9,52 \pm 1,01$, то в группе без ХТЭЛГ он снизился с $6,29 \pm 0,56$ до $3,22 \pm 0,41$. В итоге разница между двумя группами при контрольном обследовании была достоверной ($p=0,013$). Объяснить это можно с нескольких позиций. Во-первых, как было сказано выше, в 1-й группе чаще использовалась алтеплаза, в отличие от 2-й группы, где обычно применялись урокиназа или стрептокиназа, что, по-видимому, не оказывало должного тромболитического воздействия, не способствовало адекватному восстановлению проходимости легочного русла и приводило к развитию ХТЭЛГ. Одним из подтверждений данного предположения может служить то, что у пациентов с возникшей в отдаленном периоде ХТЭЛГ в 6,66% случаев после тромболитического воздействия алтеплазой прихо-

Таблица 1. Показатели эхокардиографии при первичном и повторном поступлении

Параметры	ХТЭЛГ		Без ХТЭЛГ	
	Первичное поступление	Контроль	Первичное поступление	Контроль
Систолическое давление ЛА, мм рт. ст.	57,77±4,13	75,66±5,12*	52,47±3,33	31,22±2,47**
Диаметр ЛА, см	2,57±0,21	3,51±0,77	2,51±0,25	2,42±0,15 [†]
ПЖ, см	3,76±0,23	4,50±0,81	3,36±0,17	3,13±0,21 [†]
Поперечный размер ПП, см	4,29±0,11	5,01±0,20*	4,05±0,23	3,72±0,09 [†]
Продольный размер ПП, см	5,34±0,10	6,12±0,15*	5,34±0,56	4,95±0,25 [†]
Толщина стенки ПЖ, см	0,87±0,09	1,11±0,10	0,72±0,08	0,76±0,07 [†]

Примечание. ЛА – легочная артерия; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; * $p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию; ** $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

дилось проводить дополнительный курс тромболитической терапии посредством урокиназы. В группе без ХТЭЛГ комбинированной тромболитической терапии не требовалось. Во-вторых, увеличение количества пораженных сегментов легочного русла при динамическом наблюдении в 1-й группе может быть связано с рецидивирующим характером ТЭЛА на фоне продленного приема варфарина, чего не наблюдалось при применении ривароксабана. Кроме этого, неадекватно проведенная тромболитическая терапия могла привести к ремоделированию дистального сосудистого легочного русла и увеличению хронической легочной гипертензии. Эти механизмы ее развития могли дополнять друг друга.

Как уже было сказано выше, по данным некоторых авторов, одним из факторов риска развития ХТЭЛГ является изначально высокая степень поражения легочного русла по данным перфузионной сцинтиграфии легких [5, 6]. Наше исследование показало, что данный показатель не отличался в обеих группах при первичном поступлении пациентов в стационар с острой ТЭЛА – разница наблюдалась в гемодинамических характеристиках эхокардиографии (ЭхоКГ), что и привело в дальнейшем к усугублению легочной гипертензии у пациентов с ХТЭЛГ при контрольном обследовании (табл. 1).

Так, давление, с которым они поступили в стационар с ТЭЛА, составило 57,77±4,13 мм рт. ст. и в дальнейшем (через 1–3 года) повысилось до 75,66±5,12 мм рт. ст., диаметр легочной артерии увеличился с 2,57±0,21 до 3,51±0,77 см, правый желудочек – с 3,76±0,23 до 4,50±0,81 см, поперечный размер правого предсердия – с 4,29±0,11 до 5,01±0,20 см, продольный размер правого предсердия – с 5,34±0,10 до 6,12±0,15 см, толщина стенки правого желудочка – с 0,87±0,09 до 1,11±0,10 см.

В группе пациентов без ХТЭЛГ, напротив, отмечалась положительная динамика при повторном контрольном

обследовании. Давление в легочной артерии снизилось с 52,47±3,33 до 31,22±2,47 мм рт. ст., анатомические размеры также уменьшились: легочная артерия – с 2,51±0,25 до 2,42±0,15 см, правый желудочек – с 3,36±0,17 до 3,13±0,21 см, поперечный размер правого предсердия – с 4,05±0,23 до 3,72±0,09 см, продольный размер правого предсердия – с 5,34±0,56 до 4,95±0,25 см (при незначительном недостоверном увеличении толщины стенки правого желудочка – с 0,72±0,08 до 0,76±0,07 см).

Интересные данные были получены при оценке степени трикуспидальной регургитации. При первичном поступлении с ТЭЛА у пациентов 1-й группы трикуспидальная регургитация 1–3 степени наблюдалась приблизительно в равных долях: 1-я степень – у 37,78%, 2-я степень – у 28,89%, 3-я степень – у 33,33% (табл. 2). Во 2-й группе этот показатель распределился следующим образом: 1-я степень – у 29,09%, 2-я степень – у 54,55%, 3-я степень – у 14,55%. Как видно из представленных данных, во 2-й группе преобладала 2-я степень трикуспидальной регургитации, а больных с 3-й степенью было в 2 раза меньше, чем в 1-й группе. Средняя трикуспидальная регургитация составила в 1-й группе 1,93±0,23 ед., а во 2-й – 1,81±0,19 ед. Таким образом, более высокая степень трикуспидальной регургитации (особенно 3-я), при поступлении пациентов с ТЭЛА является одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в будущем.

При контрольном обследовании пациентов (через 1–3 года) в 1-й группе количество пациентов с 1-й степенью трикуспидальной регургитации значительно уменьшилось и составило 6,67%. При этом значительно увеличилось количество больных с более тяжелыми степенями: до 40% со 2-й степенью, до 53,33% – с 3-й степенью.

Во 2-й группе динамика этого показателя была более благоприятной за счет увеличения числа пациентов с более легкой степенью и уменьшения числа с более тяже-

Таблица 2. Трикуспидальная регургитация при первичном и повторном поступлении

Параметры	ХТЭЛГ		Без ХТЭЛГ	
	Первичное поступление	Контроль	Первичное поступление	Контроль
0 ст. (%)	–	–	–	7,27
I ст. (%)	37,78	6,67	29,09	89,09
II ст. (%)	28,89	40,00	54,55	3,64
III ст. (%)	33,33	53,33	14,55	–
Средняя (ед.)	1,93±0,23	2,45±0,31	1,81±0,19	0,96±0,15**

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию; ** $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

Таблица 3. Динамика гемодинамических показателей

Параметры	ХТЭЛГ (этапы наблюдения)			Без ХТЭЛГ (этапы наблюдения)		
	I	II	III	I	II	III
СДЛА	57,77±4,13	47,27±3,69*	1,22±0,19	52,47±3,33	33,14±2,78*	1,58±0,21
Ср. ТР	1,93±0,23	1,82±0,20	1,06±0,12	1,81±0,19	1,25±0,14*	1,45±0,11 [#]

Примечание. I – первичное поступление; II – контроль; III – гемодинамический индекс; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; Ср. ТР – средняя трикуспидальная регургитация; * $p < 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию; [#] $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

лой: 1-я степень — 89,09%, 2-я степень — 3,64%, больных с 3-й степенью не было. В 7,27% случаев мы наблюдали отсутствие какой-либо трикуспидальной регургитации.

Средняя степень регургитации в 1-й группе увеличилась с 1,93±0,23 до 2,45±0,31 ед., а во 2-й группе уменьшилась с 1,81±0,19 до 0,96±0,15 ед., что определило достоверную разницу между группами ($p=0,031$).

Для объективизации полученных результатов и лучшего понимания гемодинамических процессов мы ввели понятие «гемодинамический индекс», отражающий динамику показателей ЭхоКГ на фоне того или иного лечения во время первичной госпитализации пациентов с ТЭЛА. Определяли его как отношение первичных данных, полученных при поступлении больных, к показателям, определяемым нами в процессе лечения перед выпиской их из стационара. Данный индекс отражает не столько начальные цифры патологической гемодинамики при ТЭЛА, сколько эффективность проведенного лечения во время нахождения пациентов в стационаре.

Из всех гемодинамических показателей, определяемых при ЭхоКГ, достоверные показатели гемодинамического индекса были получены при оценке динамики давления в легочной артерии и трикуспидальной регургитации (табл. 3).

Так, у пациентов 1-й группы после лечения в стационаре (тромболитической и/или антикоагулянтной терапии) отмечалось снижение давления в легочной артерии с 57,77±4,13 до 47,27±3,69 мм рт. ст. Гемодинамический индекс при этом составил 1,22±0,19 ед. С другой стороны, у пациентов 2-й группы давление в легочной артерии снизилось с 52,47±3,33 до 33,14±2,78 мм рт. ст., а индекс составил 1,58±0,21 ед., что достоверно больше соответствующего показателя у пациентов 1-й группы ($p=0,016$).

Еще большая разница была получена при оценке динамики средней трикуспидальной регургитации. В 1-й группе она снизилась незначительно — с 1,93±0,23 до 1,82±0,20 ед., а индекс составил 1,06±0,12 ед. Во 2-й группе трикуспидальная регургитация уменьшилась с 1,81±0,19 до 1,25±0,14 ед., а гемодинамический индекс составил 1,45±0,11 ед., что в 1,37 раза больше, чем у пациентов с ХТЭЛГ ($p=0,041$). Как уже было сказано выше, подобная положительная динамика при лечении в стационаре может быть связана с выбором тромболитика или антикоагулянта. На наш взгляд, это также было одним из важных предикторов развития ХТЭЛГ в отдаленном после перенесенной ТЭЛА периоде.

При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что значимыми факторами риска развития ХТЭЛГ служили перенесенные заболевания на органах брюшной полости, особенно спленэктомия, гипертоническая болезнь 3-й степени, сахарный диабет, гипертонический кардиосклероз. С другой стороны, возраст, пол, степень тяжести на момент поступления, наличие инфарктной пневмонии, хирургическая профилактика рецидива ТЭЛА, количество беременностей и родов в анамнезе, травматологический и он-

кологический анамнез, нарушения ритма сердца не имели достоверного влияния на возможное развитие ХТЭЛГ.

Прогностическая ценность исследуемых нами показателей заключается в возможности получения информации при первичном нахождении пациента в стационаре с острой ТЭЛА до выписки его на амбулаторное лечение. Также полученные данные обозначают ключевые точки патогенеза развития ХТЭЛГ, на которые возможно направить необходимое терапевтическое воздействие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют с высокой степенью достоверности выявлять пациентов, предрасположенных к развитию ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, что создает основу для своевременного проведения мероприятий, направленных на снижение риска возникновения данного осложнения. Это позволяет надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения ТЭЛА у данного контингента больных.

Полученные нами данные позволяют под иным углом взглянуть на проблему развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА. Мы надеемся, что своевременное определение категории пациентов, входящих в группу риска ХТЭЛГ, позволит проводить за ними более активное динамическое наблюдение, вовремя применять различные варианты тромболитической и антикоагулянтной терапии, способствовать длительной компенсации функции правых отделов сердца и легких, предотвращению выраженной сердечно-легочной недостаточности после перенесенной ТЭЛА.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;4:3–52 [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). Phlebology. 2015;4:3–52 (in Russ.)].
2. García Sabrido J.L., Pacheco Sánchez D. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica perioperatoria en cirugía general. Cir Esp. 2001;69:49–55.
3. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(2):142–146.
4. Al Yami M.S., Silva M.A., Donovan J.L., Kanaan A.O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2018;45(1):36–47.
5. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D92–D99.
6. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124:1973–1981.
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). Терапевтический архив. 2016;9:90–101 [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). Therapeutic Archive. 2016;9:90–101 (in Russ.)].
8. Huang W.C., Hsu C.H., Sung S.H. et al. TSOC pulmonary hypertension committee. 2018 TSOC guideline focused update on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. J Formos Med Assoc. 2019 Mar 26;S0929–6646(18)30551–5.

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

Комплексная оценка эффективности генно-терапевтического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей

Член-корр. РАН А.В. Шабунин¹, профессор М.Р. Кузнецов^{2,3}, профессор Д.В. Матвеев¹, к.м.н. Е.Е. Федоров³, А.Д. Матвеев¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности консервативного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) с использованием генно-инженерной терапии (препарат Неоваскулген).

Материал и методы: в исследовании приняли участие 49 пациентов с различной степенью поражения артериального русла нижних конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы: больные 1-й группы получали стандартную консервативную терапию, медикаментозное лечение пациентов 2-й группы было дополнено препаратом Неоваскулген, который вводился внутримышечно в икроножные мышцы пораженной конечности по 1,2 мг с интервалом в 14 дней двукратно. Эффективность проводимого лечения оценивали на основании как субъективных (дистанция безболевого ходьбы (ДБХ)), так и объективных (показатель VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, эндотелиальный фактор роста сосудов A) в периферической крови, показатель BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, проапоптотный белок семейства В-клеточных лимфом 2 (BCL2) в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности) критериев.

Результаты исследования: через 6 мес. у пациентов 1-й группы значимой динамики (как положительной, так и отрицательной) по любому из показателей отмечено не было. У пациентов 2-й группы было зафиксировано достоверное увеличение ДБХ, увеличение VEGF-A в периферической крови, непосредственно оттекающей от ишемизированных мышц, уменьшение уровня BNIP3, особенно выраженное у пациентов с перемежающейся хромотой, соответствующей II стадии ишемии по классификации Покровского — Фонтейна.

Заключение: результаты исследования показали, что генную терапию следует рекомендовать как часть схемы консервативного лечения ХИНК, преимущественно на ранних стадиях заболевания, а именно у пациентов со IIA и IIB стадиями ишемии. Помимо этого, стоит подчеркнуть важность использования объективных критериев оценки (определение фактора роста эндотелия VEGF-A в периферической крови, содержания проапоптотного белка BNIP3 семейства BCL2) — именно внедрение гистохимических и биохимических критериев позволит сделать следующий шаг к созданию «золотого стандарта» консервативного лечения ХИНК.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, морфологические критерии, биохимические критерии, апоптоз, VEGF-A, BNIP3, генная терапия, терапевтический ангиогенез.

Для цитирования: Шабунин А.В., Кузнецов М.Р., Матвеев Д.В. и др. Комплексная оценка эффективности генно-терапевтического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. РМЖ. 2019;2:21–25.

ABSTRACT

Comprehensive assessment of the effectiveness of gene therapy in patients with chronic ischemia of the lower limbs

A.V. Shabunin¹, M.R. Kuznetsov^{2,3}, D.V. Matveev¹, E.E. Fedorov³, A.D. Matveev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

Aim: to evaluate the efficacy of conservative treatment of patients with chronic lower limb ischemia (CLLI) using genetically engineered therapy (Neovasculgen).

Patients and Methods: 49 patients with different degrees of arterial damage to the lower limbs participated in the study. Patients were divided into 2 groups: patients of the 1st group received standard conservative therapy, drug treatment of the 2nd group patients was supplemented with Neovasculgen, which was injected intramuscularly into the calf muscles of the affected limb by 1.2 mg at intervals of 14 days twice. The effectiveness of the treatment was assessed both on the basis of subjective (pain-free walking distance – PFWD) and objective (VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) in peripheral blood, BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, proapoptosis protein of the B-cell lymphoma 2 family (BCL2) in the biopsy of the calf muscle affected limb) criteria.

Results: after 6 months, no significant dynamics, both positive and negative, were observed in 1st group patients for any of the indicators. Patients of the 2nd group had a significant increase in PFWD, an increase in VEGF-A in peripheral blood flowing directly from ischemic muscles, and a decrease in BNIP3 levels, especially in patients with intermittent claudication, corresponding to the II stage of ischemia according to the Fontaine-Pokrovsky classification.

Conclusion: the results of the study have shown that gene therapy should be recommended as part of a conservative treatment regimen for CLLI, primarily in patients with IIA and IIB ischemia. In addition, it is worth emphasizing the importance of using objective evaluation

criteria (determination of the endothelial growth factor VEGF-A in peripheral blood, determination of the proapoptosis protein BNIP3 of the BCL2 family): it is the introduction of histochemical and biochemical criteria that can make the next step towards the creation of a «golden standard» of conservative treatment of CLLI.

Keywords: *chronic ischemia of the lower limbs, morphological criteria, biochemical criteria, apoptosis, VEGF-A, BNIP3, gene therapy, therapeutic angiogenesis.*

For citation: *Shabunin A.V., Kuznetsov M.R., Matveev D.V. et al. Comprehensive assessment of the effectiveness of gene therapy in patients with chronic ischemia of the lower limbs. RMJ. 2019;2:21–25.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых часто встречаемых сердечно-сосудистых патологий в популяции являются хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, вызывающие развитие хронической ишемии.

Заболевания периферических артерий составляют 3–4% от числа всех хирургических заболеваний. Распространенность перемежающейся хромоты в зависимости от возраста варьируется от 0,9 до 7,0% с увеличением в старших возрастных группах (1–5% у лиц моложе 50 лет, 10–14% — среди людей 50–70 лет) [1]. Хирургические методы лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей продолжают стремительно развиваться, постоянно увеличивается доля рентгенэндоваскулярных вмешательств. Говоря же о консервативном лечении, достоверных выводов о пользе тех или иных фармакологических препаратов сделать нельзя. Очевидными столпами консервативного лечения остаются лечебная физическая культура и коррективка факторов риска, но что касается препаратов, чье действие направлено непосредственно на лечение перемежающейся хромоты, то имеющиеся исследования не свидетельствуют о пользе какого-либо из них [2]. Главная причина этого — отсутствие объективных критериев, на основании которых можно было бы сравнивать существующие схемы консервативного лечения. Проводились исследования, которые оценивали морфологические изменения в структуре мышц пораженной конечности, однако значительных различий между контрольной группой и группой консервативного лечения получено не было [3]. Также существуют исследования, которые оценивали функции нервов [4], изменения в метаболизме АДФ, фосфокреатинина [5] в биоптате пораженной конечности, но и при оценке этих факторов не было получено каких-либо значимых различий между контрольной и исследуемой группами.

Действие большинства препаратов для лечения перемежающейся хромоты, используемых в актуальных схемах, направлено на коррективку симптомов, не на этиологию и патогенез заболевания. Одним из немногих методов, которые оказывают влияние на патогенез развития хронической ишемии нижних конечностей, являются генно-терапевтические технологии. Стимуляцию ангиогенеза на генетическом уровне можно считать перспективным направлением развития терапии некоторых заболеваний, в частности перемежающейся хромоты. К настоящему моменту существуют исследования использования различных факторов роста для лечения:

- ♦ фактор роста эндотелия (VEGF, изоформы: VEGF-A до -E) [6, 7];
- ♦ факторы роста плаценты (PLGF, изоформы: PLGF-1 и -2);
- ♦ факторы роста фибробластов (FGF, изоформы: 23 от FGF-1 до FGF-23) [8];

- ♦ факторы роста гепатоцитов (HGF, изоформы HGF/NK1 и HGF/NK2) [9];
- ♦ факторы роста, полученные из тромбоцитов (PDGF, изоформы: PDGF-AA, -AB, -BB, -CC и -DD);
- ♦ ангиопротеин (Ang, изоформы: Ang-1, -2, -3, и -4);
- ♦ эритропоэтин (EPO).

При ишемии конечностей препараты на основе гена VEGF 165 лидируют как по критериям безопасности, так и по эффективности, поскольку эта изоформа VEGF-A, состоящая из 165 аминокислот, обладает наибольшим митотическим эффектом по сравнению с остальными изоформами. Наиболее безопасной стратегией переноса нужного гена в клетки-мишени является использование невирусных систем, в частности плазмид. Плазмиды — экстрахромосомные кольцевые двуцепочечные молекулы ДНК, обнаруживаемые в клетках бактерий и давно ставшие одним из самых распространенных инструментов генной инженерии. При любом способе введения отмечается экспрессия трансгена в мышечных волокнах ишемизированной ткани, локальное повышение концентрации продуцируемого белка, в частности VEGF, и улучшение перфузии тканей за счет развития новых капилляров.

Первым зарегистрированным в РФ генно-терапевтическим препаратом на основе плазмиды является Неоваскулен (РУ № ЛП-000671 от 28.09.2011). Он представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды рСМV-VEGF165, кодирующую эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат рекомендуется вводить внутримышечно в среднюю или нижнюю треть задней поверхности икроножной мышцы [6]. Имеются исследования, которые говорят о положительном влиянии данного препарата на субъективные показатели оценки, такие как максимально проходимая дистанция [6] в ближайшем (3 мес.) и отдаленном периоде (до 5 лет) [10].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности консервативного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) с использованием генно-инженерной терапии (препарат Неоваскулен) на основании комплекса как субъективных, так и объективных критериев. Из объективных критериев использовались гистохимические (определение BNIP3 — BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3, проапоптотный белок семейства В-клеточных лимфом 2 (BCL2) в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности) и биохимические (определение фактора роста эндотелия (VEGF-A) в периферической крови, непосредственно оттекающей от ишемизированных мышц).

Фактор роста эндотелия VEGF-A представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной

сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе).

Определение маркеров апоптоза (BNIP3) в биоптате икроножной мышцы пациентов позволяет оценить морфологические и гистологические изменения в пораженной конечности. Выраженность апоптоза используют для оценки уровня ишемии органов: так, например, существуют исследования, четко указывающие, что апоптоз кардиомиоцитов играет наиважнейшую роль в прогрессировании ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда [11]. В нашей ранее опубликованной работе представлены данные, указывающие на прямую зависимость между степенью ишемии конечности и экспрессией BNIP3 с достижением максимальных значений на IIБ стадии заболевания по классификации Покровского — Фонтейна, когда максимально активизируется программируемая смерть клетки [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 49 пациентов с различными стадиями ХИНК в соответствии с классификацией Покровского — Фонтейна. Пациенты были разделены на 2 группы, в каждой из групп были пациенты с I, II, III и IV стадиями ишемии (табл. 1). Несмотря на то, что основной целевой группой лечения генно-терапевтическими препаратами являются пациенты с перемежающейся хромотой, соответствующей II стадии ишемии по классификации Покровского — Фонтейна, в исследование также включались пациенты с начальными изменениями и с критической ишемией. Пациенты с I стадией ишемии не требуют специфического лечения хронической артериальной недостаточности, но их включение в исследование было необходимо для оценки степени выраженности изменений, происходящих в ишемизированных тканях на гистохимическом уровне на каждом из этапов развития основного заболевания. По этой же причине в исследовании принимали участие пациенты с ишемией, угрожающей жизнеспособности конечности, соответствующей III и IV стадиями ишемии по классификации Покровского — Фонтейна. Группа 1 получала терапию в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, которая включала: антитромбоцитарную (ацетилсалициловая кислота 100 мг), липидоснижающую (аторвастатин 10 мг), гипотензивную (биспролол 2,5 мг) терапию. Терапия пациентов группы 2 была дополнена препаратом Неоваскулген, который вводился внутримышечно в ишемизированную зону икроножной мышцы двукратно по 1,2 мг с интервалом в 14 дней. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и уровню поражения сосудистого русла (см. табл. 1). Период наблюдения за пациентами составил 6 мес. Перед началом исследования пациентам выполнялись как лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи), так и инструментальные (цветное дуплексное сканирование (ЦДС) артерий нижних конечностей, определение лодыечно-плечевого индекса (ЛПИ)) исследования. Для оценки эффективности проводимого лечения использовались как субъективные (оценка дистанции безболевого ходьбы (ДБХ)), так и объективные критерии оценки (определение фактора роста эндотелия (VEGF-A) в периферической крови, непосредственно оттекающей от ишемизированных мышц, определение BNIP3 в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности). ДБХ оценивалась по данным тредмил-теста (скорость беговой дорожки 3 км/ч, угол наклона 10%). Фактор роста эндоте-

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по степени ишемии, полу и возрасту

Оцениваемые факторы	Группа 1 (n=25)	Группа 2 (n=24)
Степень ишемии		
I ст.	6 (24%)	5 (21%)
IIА ст.	8 (32%)	8 (33%)
IIБ ст.	8 (32%)	7 (29%)
III/IV ст.	3 (12%)	4 (17%)
Пол		
Мужчины	13 (52%)	13 (54%)
Женщины	12 (48%)	11 (46%)
Возраст		
<70 лет	15 (60%)	15 (63%)
>70 лет	10 (40%)	9 (47%)

лечения пациентов группы 2 была дополнена препаратом Неоваскулген, который вводился внутримышечно в ишемизированную зону икроножной мышцы двукратно по 1,2 мг с интервалом в 14 дней. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и уровню поражения сосудистого русла (см. табл. 1). Период наблюдения за пациентами составил 6 мес. Перед началом исследования пациентам выполнялись как лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи), так и инструментальные (цветное дуплексное сканирование (ЦДС) артерий нижних конечностей, определение лодыечно-плечевого индекса (ЛПИ)) исследования. Для оценки эффективности проводимого лечения использовались как субъективные (оценка дистанции безболевого ходьбы (ДБХ)), так и объективные критерии оценки (определение фактора роста эндотелия (VEGF-A) в периферической крови, непосредственно оттекающей от ишемизированных мышц, определение BNIP3 в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности). ДБХ оценивалась по данным тредмил-теста (скорость беговой дорожки 3 км/ч, угол наклона 10%). Фактор роста эндоте-

Боль в ногах?

 **НЕОВАСКУЛГЕН®**



Реклама

- Увеличение дистанции безболевого ходьбы до 700%
- Сохранение терапевтического эффекта в течении 5 лет
- Возможность применения в амбулаторных условиях



+ 7 (495) 646 80 76

лия определялся в венозной крови, взятой из *v. marginalis lateralis* на стопе пораженной конечности. Кровь для оценки местных изменений в конечности необходимо забирать именно из вен пораженной конечности в непосредственной близости от ишемизированных тканей, т. к. венозная кровь в различных частях организма существенно различается по общим показателям (таким как парциальное давление кислорода и углекислого газа), из чего можно сделать вывод, что и показатели ангиогенеза в разных зонах также отличаются. Биоптат икроножной мышцы был получен посредством пистолетной автоматической биопсии (использовался пистолет Sterylab Colt) икроножной мышцы на границе верхней и средней трети голени пораженной конечности [13]. Забор материала для биопсии необходим именно на этом уровне, т. к. пациенты в исследовании страдали «низкой» перемежающейся хромотой, проявлявшейся болями непосредственно в икроножных мышцах. Уровень VEGF-A в сыворотке крови оценивался с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D (США).

Биопсия выполнялась в 1-й день исследования и через 6 мес. после начала. Материал фиксировался в двух различных средах: первая часть — в 10% растворе формалина, вторая часть — в фосфатном буфере с добавлением 2,5% раствора глутарового альдегида. Световая микроскопия полученного препарата проводилась с помощью микроскопа LeicaDM 2500. Окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовались ткани, фиксированные в растворе формалина. Исследование проводилось на срезах толщиной 4–5 мкм на покрытых поли-L-лизинном предметных стеклах. Использовали первичные поликлональные антитела к BNIP3 фирмы Santa Kruz Biotechnology (США) и набор реактивов для пероксидазной реакции UniversalLSAB2 DAKO (США). Результат оценивался следующим образом: 0 — реакция отсутствует, 1 — малое количество вступивших в реакцию клеток, 2 — умеренное количество, 3 — значительное количество.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными критериями оценки эффективности проводимого лечения были показатели ДБХ, определение VEGF-A в периферической крови, непосредственно оттекающей от ишемизированных мышц, и определение BNIP3 в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности посредством электронной микроскопии. В группе 1 были зафиксированы неудовлетворительные результаты — какого-либо значимого изменения вышеуказанных показателей у пациентов отмечено не было.

В группе 2 была зафиксирована динамика по всем показателям: отмечено увеличение ДБХ, повышение VEGF-A, а также достоверное уменьшение уровня BNIP3 (табл. 2, 3).

Обращает на себя внимание высокий как начальный, так и через 6 мес. уровень VEGF у пациентов со IIА стадией по сравнению с таковым во всех других группах. Это объясняется тем, что IIА стадия является своего рода пограничной линией, когда компенсаторные механизмы задействованы максимально, в дальнейшем при прогрессировании заболевания сопротивление организма заболеванию снижается [13].

Наилучшие результаты были получены у пациентов с начальными стадиями заболевания (стадии I и II по классификации Покровского — Фонтейна).

Таблица 2. Динамика показателя ДБХ (м)

Стадия ишемии (по классификации Покровского — Фонтейна)	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=24)	
	0 мес.	6 мес.	0 мес.	6 мес.
I ст.	995±5,4	994±6,2	1001±10,5	1340±30,2
IIА ст.	389±3,9	391±7,1	379±8,4	500±15,4
IIБ ст.	185±4,9	183±5,2	164±6,7	200±9,8
III/IV ст.	0	0	0	0

Таблица 3. Динамика показателя VEGF-A в периферической крови (пг/мл)

Стадия ишемии (по классификации Покровского — Фонтейна)	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=24)	
	0 мес.	6 мес.	0 мес.	6 мес.
I ст.	975±3,2	969±7,2	980±7,5	1020±10,4
IIА ст.	1698±10,1	1701±6,1	1725±11,4	1900±7,4
IIБ ст.	590±5,3	594±3,1	620±9,7	650±8,2
III/IV ст.	410±5,1	402±3,3	420±4,7	430±4,5

ОБСУЖДЕНИЕ

В организме человека, как здорового, так и больного, процессы ангиогенеза и апоптоза идут постоянно, но при поражении артериального русла конечности с развитием хронической артериальной недостаточности в дальнейшем эти процессы меняют степень своей интенсивности. По результатам нашего исследования видно, что IIА стадия является пограничной степенью ишемии, когда морфофункциональные нарушения еще носят обратимый характер, поэтому именно в это время у пациентов максимально выражен ангиогенез. С прогрессированием заболевания морфологические и функциональные изменения становятся постоянными, поэтому компенсаторные возможности организма снижаются.

Как в группе 1, так и группе 2 не было отмечено значимых побочных реакций, которые можно было бы ассоциировать с проводимым лечением. В результате исследования была отмечена положительная внутригрупповая динамика относительно исходных субъективных (ДБХ) и объективных (VEGF в периферической крови и BNIP3 в биоптате икроножной мышцы) параметров для группы, которая получала генно-терапевтическое лечение, при этом лучшие результаты были получены для пациентов с начальными проявлениями заболевания и с перемежающейся хромотой. У пациентов с критической ишемией нельзя говорить о значимой динамике — ни отрицательной, ни положительной. У пациентов группы 1, получавших стандартное лечение, какой-либо значительной динамики исследуемых показателей зафиксировано не было.

Непосредственное лечение перемежающейся хромоты (генно-терапевтические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы, антигипоксические препараты) позволяет пациентам на протяжении определенного времени избежать развития критической ишемии. Большинство препаратов для непосредственного лечения хромоты не ока-

зывают влияния на этиологию заболевания. Поэтому пациентам с критической ишемией (соответствующей III и IV стадии по классификации Покровского — Фонтейна) следует рекомендовать лечение в специализированных ангиохирургических стационарах, где основным методом лечения следует выбирать оперативное (открытое или рентгенэндоваскулярное). Говоря о консервативном лечении ишемии, угрожающей жизнеспособности конечности, следует отдавать предпочтение другим группам препаратов, в частности простагландинам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании генетическая терапия препаратом Неоваскулген показала положительные результаты, и генно-терапевтическое лечение можно расценивать как одну из главных современных возможностей консервативного лечения пациентов с ХИНК, в частности с перемежающейся хромотой. Для включения данного препарата в «золотой стандарт» медикаментозного лечения ХИНК необходимо большее количество рандомизированных исследований, а также постоянное использование объек-

тивных критериев оценки качества проводимого консервативного лечения: биохимических (показатель уровня VEGF в периферической крови) и морфологических (показатель маркеров апоптоза (BNIP3) в биоптате икроножной мышцы пораженной конечности).

Литература

1. Patel S.K., Surowiec S.M. Intermittent Claudication. Treasure Island (FL): StatPearls. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430778/> Дата обращения: 14.03.2019.
2. Aboyans V, Ricco J.B., Marie-Louise E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Harwood A.E., King S., Totty J. et al. A systematic review of muscle morphology and function in intermittent claudication. J Vasc Surg. 2017;66(4):1241–1257.
4. Garg P.K., Liu K., Ferrucci L. et al. Lower extremity nerve function, calf skeletal muscle characteristics, and functional performance in peripheral arterial disease. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1855–1863.
5. Anderson J.D., Epstein F.H., Meyer C.H. et al. Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism. J Am Coll Cardiol. 2009;54:628–635.
6. Deev R., Bozo I., Mzhavanadze N. et al. pCMV-vegfl165 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2015;20(5):473–482.

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

Реканализация проксимального тромбоза глубоких вен на фоне длительной антитромботической терапии

Д.м.н. А.С. Петриков^{1,2}, Д.В. Дудин^{1,3}, член-корр. РАН Я.Н. Шойхет^{1,3}, д.м.н. В.И. Белых¹, И.И. Простов⁴

¹ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул

²КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», Барнаул

³КГБУЗ «Городская больница № 5», Барнаул

⁴ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить реканализацию глубоких вен у больных с перенесенным проксимальным тромбозом на фоне пролонгированной антитромботической терапии (АТТ) варфарином, дабигатрана этексилатом и сулодексидом в течение 1 года.

Материал и методы: в исследование включены 210 пациентов. В 1-ю группу включены 68 пациентов, получавших терапию антагонистами витамина К (АВК). 2-ю группу составили 78 больных, которым назначался дабигатрана этексилат после стандартной терапии гепаринами в течение 5 дней. 3-ю группу составили 64 больных, которым после курса стандартной АТТ (гепарины в остром периоде с переходом на АВК) через 3 мес. назначался сулодексид. Ультразвуковое ангиосканирование сосудов венозной системы нижних конечностей выполнялось при госпитализации больного и накануне выписки на 10–14-е сут на фоне АТТ по стандартным общепринятым методикам. В дальнейшем амбулаторно у пациентов в течение 1 года через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала рандомизации изучалась реканализация вен на сканерах Elvivor C и Acuson Antares (Германия).

Результаты исследования: частота встречаемости больных с окклюзионными формами в проксимальном сегменте на фоне продленной терапии варфарином в течение года статистически значимо выше на 20,7% и 18,3% соответственно, чем на фоне приема дабигатрана этексилата и сулодексида. При этом у больных, принимавших дабигатрана этексилат в течение года, не было выявлено ни одного случая остаточных тромботических окклюзий магистральных вен, а на фоне приема сулодексида — лишь у 2,4% больных.

Заключение: продленное применение дабигатрана этексилата и сулодексида в течение 1 года у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен превосходит по безопасности варфарин и сопровождается развитием ранней реканализации в проксимальных сегментах венозного русла.

Ключевые слова: тромбоз, проксимальный тромбоз глубоких вен, реканализация, антитромботическая терапия, варфарин, дабигатрана этексилат, сулодексид.

Для цитирования: Петриков А.С., Дудин Д.В., Шойхет Я.Н. и др. Реканализация проксимального тромбоза глубоких вен на фоне длительной антитромботической терапии. РМЖ. 2019;2:25–25.

ABSTRACT

Recanalization of deep vein proximal thrombosis against a background of prolonged antiplatelet therapy

A.S. Petrikov^{1,2}, D.V. Dudin^{1,3}, Y.N. Shoikhet^{1,3}, V.I. Belykh¹, I.I. Prostov⁴

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Krai Diagnostic Center, Barnaul

³City hospital No 5, Barnaul

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Aim: to study recanalization of deep veins in patients with proximal thrombosis against the background of prolonged antiplatelet therapy (APT) with warfarin, dabigatran etexilate and sulodexide during the year.

Patients and Methods: 210 patients were included in the study. Group 1 includes 68 patients treated with vitamin K antagonists (VKA). Group 2 consisted of 78 patients who were prescribed dabigatran etexilate after standard heparin therapy for 5 days. Group 3 consisted of 64 patients, who were prescribed sulodexide after 3 months after the course of standard ACT (heparin in the acute period with transition to VKA). US-angiostaging of the lower limbs venous system was performed at the hospitalization of the patient and on the eve of discharge for 10–14 days against the background of APT by standard common methods. Later on, outpatients underwent a study of vein recanalization on Envisor C and Acuson Antares scanners (Germany) during a year after 1, 3, 6 and 12 months from the beginning of randomization.

Results: the frequency of patients with occlusion forms in the proximal segment against the background of prolonged therapy with warfarin during the year is statistically significantly higher by 20.7% and 18.3%, respectively, than on dabigatran etexilate and sulodexide. At the same time, no cases of residual thrombotic occlusions of the main veins were detected in patients taking dabigatran etexilate during the year, and only in 2.4% of patients taking dabigatran etexilate.

Conclusion: prolonged use of dabigatran etexilate and sulodexide for a year in patients with deep vein proximal thrombosis exceeds warfarin safety and is accompanied by the development of early recanalization in the proximal segments of the venous channel.

Keywords: thrombosis, proximal deep vein thrombosis, recanalization, antiplatelet therapy, warfarin, dabigatran etexilate, sulodexide.

For citation: Petrikov A.S., Dudin D.V., Shoikhet Y.N. et al. Recanalization of deep vein proximal thrombosis against a background of prolonged antiplatelet therapy. *RMJ*. 2019;2:25–30.

ВВЕДЕНИЕ

Перенесенный тромбоз глубоких вен (ТГВ) — причина развития посттромботической болезни (ПТБ) у 35–69% больных в течение первых 3 лет и у 49–100% больных в течение первых 5–10 лет [1]. Существенную роль в развитии ПТБ и тяжелых форм хронической венозной недостаточности (ХВН) играет локализация тромбоза. Так, ПТБ может наблюдаться у 98% больных с проксимальным ТГВ, у 46% пациентов с поражением вен голени и бедра, у 25% больных с ТГВ голени [2]. Известно, что у 50% больных с перенесенными венозными тромбозами выше колена развиваются тяжелые трофические нарушения с формированием длительно незаживающих трофических язв в течение первых 2–3 лет [3].

Большое значение при формировании ПТБ после перенесенного ТГВ, особенно илеофemorального сегмента, имеет степень реканализации, что во многом определяет тяжесть формирующейся ХВН [4–6]. Известно, что наиболее активно процесс реканализации после перенесенного острого венозного тромбоза происходит в течение первых 6–12 мес. В дальнейшем динамика морфологических изменений в глубоких венах не столь значима [5].

Установлено, что ранняя реканализация может улучшить результаты лечения ТГВ у отдельных пациентов. В работах последних лет было доказано, что существует прямая взаимосвязь между степенью и временем реканализации глубоких вен нижних конечностей, выраженностью клинической симптоматики ХВН у больных с перенесенным проксимальным тромбозом [7, 8]. В то же время неполная реканализация или ее отсутствие связаны с более высокой частотой формирования ПТБ вследствие ухудшения кровотока и повышения венозного давления. Так, у пациентов с остаточными тромбомассами риск развития ПТБ

выше в 6 раз, чем у пациентов с полной реканализацией (отношение шансов 6,0; $p=0,006$; 95% доверительный интервал: 1,7–21,9) [9].

В последние годы были определены характеристики, повышающие риск развития рецидива венозного тромбоза. Прежде всего это наличие остаточных резидуальных тромбомасс в глубоких венах после прекращения лечения, а также их длина более 9 см (по данным ультразвукового ангиосканирования сосудов (УЗАС)), повышение содержания D-димеров, коагуляционного фактора VIII и IX, а также дефицит анти-тромбина III, протейна С и S, сокращение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), наличие мутации Лейдена (FV) и протромбина (FII), антифосфолипидных антител в крови и гипергомоцистеинемия [10].

Кроме того, установлены факторы риска развития ПТБ: илеофemorальный венозный тромбоз, возраст старше 70 лет, высокий индекс массы тела, рецидивирующий ипсилатеральный тромбоз, неадекватная антикоагулянтная терапия ТГВ, отсутствие приверженности ранней активизации и эластической компрессии, отсутствие попыток ранней тромбэктомии, плохая реканализация глубоких вен (по данным УЗАС) с подъемом D-димеров по истечении 1 мес. после эпизода острого венозного тромбоза, высокий показатель по шкале Villalta после первых проявлений венозного тромбоза и сохраняющаяся обструкция подвздошных вен [11]. При этом даже отдельные факторы могут оказывать существенное влияние на развитие ПТБ. Так, рецидив ипсилатерального острого венозного тромбоза повышает риск развития ПТБ в 1,6–9,6 раза, наличие проксимальной локализации тромбоза — в 1,5–6,3 раза, резидуальной венозной обструкции — в 1,6–2,1 раза; повышенный уровень маркеров воспаления — в 1,4–8,0 раз, зрелый возраст — в 0,6–3,9 раза, наличие ожирения —

в 1,1–3,5 раза, исходное хроническое заболевание вен — в 1,5–3,2 раза, неадекватная антикоагулянтная терапия — в 1,8–2,7 раза [12].

В последние годы широкое распространение в клинической практике получили таблетированные антитромботические средства, в частности дабигатрана этексилат, который является пероральным антикоагулянтом и прямым ингибитором тромбина, препятствующим образованию тромба [13], а также гепариноиды, способные корригировать процессы микроциркуляции на тканевом уровне и воздействовать на процессы системы гемостаза. Среди последних большой интерес представляет сулодексид, обладающий антикоагулянтным действием за счет сродства к кофактору II гепарина. Препарат подавляет активированный X-фактор, усиливает синтез и секрецию простаглицина (ПГ2) и снижает уровень фибриногена в плазме крови [14].

Однако в настоящее время недостаточно изучены вопросы реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне продленной антитромботической терапии (АТТ). Это является основанием для изучения процессов реканализации в глубоких венах после перенесенного тромбоза в течение 1 года в зависимости от применения антикоагулянтов и антитромботических препаратов, особенно в ситуациях, когда больному невозможно назначить антагонисты витамина К (АВК). Все вышеперечисленное явилось предпосылкой для проведения сравнительного исследования у больных с проксимальным ТГВ нижних конечностей в зависимости от используемой схемы АТТ в отдаленном периоде.

Цель исследования: изучить особенности реканализации глубоких вен у больных с перенесенным проксимальным тромбозом на фоне пролонгированной АТТ варфарином, дабигатрана этексилатом и сулодексидом в течение года.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное исследование были включены 210 больных в возрасте от 18 до 69 лет с острым проксимальным ТГВ, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5» (Барнаул) в 2014–2017 гг. В 1-ю группу включены 68 пациентов (38 мужчин и 30 женщин; средний возраст — 46,8±2,1 года), получавших терапию АВК. 2-ю группу составили 78 больных, которым назначался дабигатрана этексилат после стандартной терапии гепаринами в течение 5 дней (41 мужчина и 37 женщин; 51,0±3,1 года). 3-ю группу составили 64 больных (32 мужчины и 32 женщины; 47,0±2,3 года), которым после курса стандартной АТТ (гепарины в остром периоде с переходом на АВК) через 3 мес. назначался сулодексид.

Критериями включения в исследование являлись наличие проксимального ТГВ, документально подтвержденного по УЗАС, возраст от 18 до 69 лет, длительность заболевания не более 7 сут. **Критерии исключения:** возраст моложе 18 лет и старше 69 лет, оперативные вмешательства, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, онкологические заболевания, острые инфекции, авиаперелеты, противопоказания к АТТ, тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени и сердца в стадии декомпенсации, а также прием варфарина на момент госпитализации в связи с наличием нарушений ритма.

В 1-й группе изолированный проксимальный ТГВ наблюдался у 59 больных (86,8%), во 2-й группе — у 69 (88,5%), а в 3-й группе — у 57 (89,1%) ($p>0,05$); тогда как сочета-

ние ТГВ с тромбозом поверхностных вен отмечено у 2 больных в каждой из 3 групп. Сочетание проксимального ТГВ и ТЭЛА в 1-й группе отмечено у 7 больных (10,3%), во 2-й группе — у 7 (9,0%), а в 3-й группе — у 5 (7,8%) ($p>0,05$). Впервые возникший венозный тромбоз в 1-й группе наблюдался у 60 (88,2%) больных, во 2-й группе — у 64 (82,1%), а в 3-й группе — у 54 (84,4%) ($p>0,05$). Рецидивирующий характер заболевания в 1-й группе установлен у 8 (11,8%) больных, во 2-й группе — у 14 (17,9%), а в 3-й группе — у 7 (15,6%) больных ($p>0,05$).

По данным УЗАС у всех больных с проксимальным ТГВ при госпитализации установлено окклюзионное поражение глубоких вен нижних конечностей. Наблюдалось преобладание проксимальных тромбозов (поражение бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и берцовых вен): в 1-й группе — у 33 (48,6%), во 2-й — у 37 (47,4%), в 3-й — у 28 (43,7%) пациентов ($p>0,05$). На 2-м месте по частоте встречаемости наблюдались тромбозы подвздошного сегмента в сочетании с поражением бедренной, подколенной и берцовых вен. Распределение больных по характеру поражения венозного русла представлено в таблице 1.

Таким образом, анализируемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и течению заболевания, характеру поражения венозного русла.

У больных с проксимальным ТГВ в остром периоде были изучены стандартные клинико-лабораторные показатели крови (общий анализ с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ, АПТВ, фибриноген, протромбиновый индекс, растворимые фибрин-мономерные комплексы, общий анализ мочи).

В остром периоде больные с проксимальным ТГВ получали стандартную терапию согласно Российским клиническими рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (2009, 2015), включающую нефракционированный гепарин (НФГ) [15]. В 1-й группе переход на АВК (варфарин) в стартовой дозе 5 мг начинался на 3–5-е сут от начала гепаринотерапии. На 3-е сут с момента назначения варфарина

Таблица 1. Характер поражения глубоких вен нижних конечностей при проксимальном тромбозе

Характер поражения венозного русла (сегменты)	1-я группа, n=68		2-я группа, n=78		3-я группа, n=64	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Подвздошно-бедренно-подколенно-берцовый	17	25,0	21	26,9	13	20,3
Подвздошно-бедренно-подколенный	6	8,8	5	6,4	11	17,2
Подвздошно-бедренный	6	8,8	6	7,7	6	9,4
Бедренно-подколенно-берцовый	33	48,6	37	47,4	28	43,7
Бедренно-подколенный	6	8,8	9	11,6	6	9,4
Всего:	68	100,0	78	100,0	64	100,0

Примечание. Сравнение данных между группами (1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й): $p>0,05$.

определялось международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем осуществлялся контроль МНО с коррекцией дозы варфарина до оптимальных значений 2,0–3,0. Амбулаторно контроль за уровнем МНО осуществлялся в течение 1 года в поликлинике по месту жительства с коррекцией дозы варфарина до оптимальных значений 2,0–3,0. Во 2-й группе стартовая терапия НФГ проводилась в течение 5 сут. На 6-е сут гепарин отменялся, назначался дабигатрана этексилат по 150 мг 2 р./сут в течение года [16]. В 3-й группе перевод больных на сулодексид осуществлялся амбулаторно через 2,5–3,0 мес. от начала лечения проксимального ТГВ нижних конечностей [17]. Показаниями для назначения сулодексида являлись невозможность приема и передозировка АВК, отсутствие реканализации на фоне приема АВК и сохраняющийся отечно-болевого синдром, нарушение в системе протеина С, снижение уровня антитромбина III и развитие тромбоцитопении, угнетение фибринолиза. Сулодексид назначался по 600 ЛПЕ в/м в течение 10–15 дней, затем препарат пролонгированно принимался перорально по 250 ЛПЕ 2 р./сут в течение года. Кроме АТТ амбулаторное лечение включало применение компрессионного трикотажа II класса, флеботоников (микронизированная очищенная фракция флавоноидов, диосмин, кверцетин), также рекомендовался активный образ жизни.

УЗАС венозной системы нижних конечностей выполнялось при госпитализации больного и накануне выписки на 10–14-е сут на фоне АТТ по стандартным общепринятым методикам [18]. В дальнейшем амбулаторно у пациентов в течение года через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала рандомизации изучалась реканализация вен на сканерах Envisor С и Acuson Antares (Германия). По УЗАС определяли протяженность тромбоза, локализацию проксимальной и дистальной границы тромботических масс, наличие бессимптомно протекающего тромбоза в других венозных бассейнах, оценивали признаки появления реканализации и ее степень на различных уровнях системы глубоких вен нижних конечностей. В оценке степени реканализации глубоких вен применялась 4-ступенчатая градация: окклюзия — отсутствие кровотока в вене, слабая — при компрессии ультразвуковым датчиком просвет вены сжимается не более чем на 30%, средняя — просвет вены сжимается не более чем на 50%, хорошая — вена компрессируется более чем на 70% [19].

В 1-й группе УЗАС через 1 мес. проведено у 68 больных, через 3 мес. — у 60, через 6 мес. — у 63, а через 12 мес. — у 62. Во 2-й группе через 1 мес. УЗАС выполнено у 78 больных, через 3 мес. — у 70, через 6 мес. — у 73, а через 12 мес. — у 77. В 3-й группе УЗАС через 1 мес. от начала лечения выполнено у 64 больных, через 3 мес. — у 53, через 6 мес. — у 56, а через 12 мес. — у 61.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием лицензионных программ Microsoft Office 365 и Statistica, version 10 фирмы StatSoft Inc. (США), включавших оценку достоверности различия данных 3 анализируемых групп для параметрических вариационных рядов — критерий t Стьюдента, для дитохомных (качественных) данных — критерий z Фишера, а также расчет коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки нормальности распределения применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критерия Шапиро — Уилка. Статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика восстановления различных отделов венозного русла у больных на фоне АТТ в течение 1 года в анализируемых группах представлена в таблицах 2–4.

ПОВДЗОШНЫЙ СЕГМЕНТ

Установлено, что через 1 мес. после начала АТТ различия в количестве пациентов с сохраняющейся окклюзией подвздошного сегмента, а также доля пациентов со слабой и средней степенью реканализации в 3 анализируемых группах статистически значимо не отличались (табл. 2). Через 3, 6 и 12 мес. на фоне АТТ в 1-й группе сохраняющаяся окклюзия в подвздошном сегменте была значимо выше, чем в остальных ($p < 0,05$).

Через 6 и 12 мес. на фоне проводимой терапии доля больных с хорошей реканализацией во 2-й и 3-й группах была значимо выше, чем в 1-й ($p < 0,05$) (табл. 2).

БЕДРЕННЫЙ СЕГМЕНТ

Установлено, что через 1 мес. после начала АТТ количество пациентов с сохраняющейся окклюзией бедренного сегмента, а также доля пациентов со слабой и средней степенью реканализации в 3 анализируемых группах статистически значимо не отличались. У 10 пациентов 3-й группы отмечена хорошая степень реканализации ($p < 0,05$) (табл. 3).

Через 3 мес. на фоне проводимой терапии хорошие результаты были достигнуты во 2-й группе: ни у одного пациента не было выявлено окклюзии бедренного сегмента, количество пациентов со средней степенью реканализации было максимальным. Хорошая степень реканализации на данном этапе чаще наблюдалась у пациентов 3-й группы.

Через 6 мес. и 1 год на фоне АТТ частота сохраняющейся окклюзии бедренного сегмента в 1-й группе была значимо выше, чем во 2-й и 3-й. Следует отметить, что во 2-й группе не встречались пациенты с окклюзией и слабой реканализацией. Доля больных с хорошей реканализацией во 2-й группе была максимальной (табл. 3).

ПОДКОЛЕННЫЙ СЕГМЕНТ

Через 1 мес. после начала АТТ различия между группами не достигли уровня статистической значимости (табл. 4).

Через 3, 6 и 12 мес. на фоне АТТ количество пациентов с хорошей реканализацией подколенной вены во 2-й и 3-й группах значимо превышало таковое в 1-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролонгированное применение дабигатрана этексилата и сулодексида в течение 1 года позволило значительно улучшить и ускорить процессы восстановления в подвздошных, бедренных и подколенных венах нижних конечностей у больных с перенесенным проксимальным тромбозом по сравнению с таковыми на фоне стандартной терапии варфарином.

Частота встречаемости больных с окклюзионными формами в подвздошном сегменте на фоне продленной терапии варфарином в течение 1 года статистически значимо выше на 23,1%, чем на фоне приема дабигатрана этексилата и сулодексида. При этом хорошая реканализация наблюдалась статистически значимо чаще (на 37,5%) в группе больных, получавших дабигатрана этексилат, чем в группе, получавшей стандартную терапию варфарином, а в группе больных, получавших сулодексид, — на 34,0%.

Таблица 2. Степень реканализации подвздошного сегмента на фоне АТТ у больных с проксимальным тромбозом в течение 1 года

Период наблюдения больных, мес.	Степень реканализации	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)			
1	Окклюзия	12 (41,4)	11 (36,7)	8 (28,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	14 (48,3)	15 (50,0)	12 (42,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	3 (10,3)	4 (13,3)	4 (14,3)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	0	0	4 (14,3)	>0,05	>0,05	>0,05
	Всего	29	30	28			
3	Окклюзия	8 (32,0)	0	1 (3,5)	<0,01	<0,05	>0,05
	Слабая	10 (40,0)	10 (37,0)	7 (24,1)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	6 (24,0)	12 (44,4)	9 (31,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	1 (4,0)	5 (18,6)	12 (41,4)	>0,05	<0,01	>0,05
	Всего	25	27	29			
6	Окклюзия	7 (25,9)	0	1 (3,5)	<0,05	<0,05	>0,05
	Слабая	7 (25,9)	0	4 (13,8)	<0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	9 (33,3)	11 (42,3)	9 (31,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	4 (14,9)	15 (57,7)	15 (51,7)	<0,01	<0,01	>0,05
	Всего	27	26	29			
12	Окклюзия	6 (23,1)	0	0	<0,05	<0,05	>0,05
	Слабая	4 (15,4)	0	3 (10,3)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	6 (23,1)	7 (24,1)	5 (17,3)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	10 (38,4)	22 (75,9)	21 (72,4)	<0,05	<0,05	>0,05
	Всего	26	29	29			

Таблица 3. Степень реканализации бедренного сегмента на фоне АТТ у больных с проксимальным тромбозом в течение 1 года

Период наблюдения больных, мес.	Степень реканализации	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)			
1	Окклюзия	23 (33,8)	25 (33,8)	12 (19,7)	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	35 (51,5)	34 (45,9)	25 (41,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	10 (14,7)	15 (20,3)	14 (23,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	0	0	10 (16,4)	>0,05	<0,01	<0,01
	Всего	68	74	61			
3	Окклюзия	12 (20,3)	0	5 (9,6)	<0,01	>0,05	<0,05
	Слабая	21 (35,6)	19 (27,5)	9 (17,3)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	20 (33,9)	30 (43,5)	10 (19,2)	>0,05	>0,05	<0,01
	Хорошая	6 (10,2)	20 (29,0)	28 (50,9)	<0,05	<0,01	<0,05
	Всего	59	69	52			
6	Окклюзия	12 (19,7)	0	3 (5,5)	<0,01	<0,05	>0,05
	Слабая	11 (18,0)	0	7 (12,7)	<0,01	>0,05	<0,01
	Средняя	18 (29,5)	21 (31,3)	11 (20,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	20 (32,8)	46 (68,7)	34 (61,8)	<0,01	<0,01	>0,05
	Всего	61	67	65			
12	Окклюзия	10 (16,7)	0	2 (3,3)	<0,01	<0,05	>0,05
	Слабая	8 (13,3)	0	4 (6,7)	<0,01	>0,05	>0,05
	Средняя	16 (26,7)	14 (18,7)	6 (10,0)	>0,05	<0,05	>0,05
	Хорошая	26 (43,3)	61 (81,3)	48 (80,0)	<0,01	<0,01	>0,05
	Всего	60	75	60			

Таблица 4. Степень реканализации подколенного сегмента на фоне АТТ у больных с проксимальным тромбозом в течение 1 года

Период наблюдения больных, мес.	Степень реканализации	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)			
1	Окклюзия	10 (16,1)	5 (7,8)	4 (7,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	26 (41,9)	25 (39,0)	14 (24,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	16 (25,9)	17 (26,6)	22 (38,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	10 (16,1)	17 (26,6)	17 (29,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	Всего	62	64	57			
3	Окклюзия	5 (9,1)	0	3 (6,4)	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	15 (27,3)	7 (11,7)	4 (8,5)	>0,05	<0,05	>0,05
	Средняя	20 (36,3)	21 (35,0)	14 (29,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	15 (27,3)	32 (53,3)	26 (55,3)	<0,01	<0,01	>0,05
	Всего	55	60	47			
6	Окклюзия	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	11 (19,0)	0	1 (2,0)	<0,01	<0,05	>0,05
	Средняя	26 (44,8)	26 (40,0)	15 (30,0)	>0,05	>0,05	>0,05
	Хорошая	21 (36,2)	39 (60,0)	34 (68,0)	<0,05	<0,01	>0,05
	Всего	58	65	50			
12	Окклюзия	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	Слабая	2 (3,4)	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
	Средняя	13 (22,4)	7 (10,1)	3 (5,5)	>0,05	<0,01	>0,05
	Хорошая	43 (74,2)	62 (89,9)	52 (94,5)	<0,05	<0,01	>0,05
	Всего	58	69	55			

Доля больных с окклюзионными формами в бедренном сегменте на фоне продленной терапии варфарином в течение 1 года статистически значимо выше на 16,7% и 14,4% соответственно, чем на фоне приема дабигатрана этексилата и сулодексида. При этом хорошая реканализация наблюдалась статистически значимо чаще в группе больных, получавших дабигатрана этексилат (на 38,0%), чем на фоне стандартной терапии варфарином, а в группе больных, получавших сулодексид, — на 36,7%.

Частота встречаемости больных с хорошей реканализацией, получавших дабигатрана этексилат, на 15,7% статистически значимо выше, чем при применении стандартной терапии варфарином, а у получавших сулодексид — на 20,3% выше.

Следует отметить, что у больных, пролонгированно принимавших дабигатрана этексилат в течение 1 года, не было выявлено ни одного случая остаточных тромботических окклюзий магистральных вен, а на фоне приема сулодексида окклюзия в бедренном сегменте установлена лишь у 2 больных.

Литература

- Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С. Лечение тромбоза в системе нижней полой вены. Как избежать ошибок? Ангиология и сосудистая хирургия. 2007;13(4):99–102 [Kirienko A.I., Leontyev S.G., Lebedev I.S. Treatment of thrombosis in the system of the inferior vena cava. How to avoid mistakes? Angiology and Vascular Surgery. 2007;13(4):99–102 (in Russ.)].
- Zhang Z., Tang L., Hu Y. Progress in the research on venous thromboembolism. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. 2017;37(6):811–815.
- Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. 2-е изд. М.: Шико; 2013. [Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M. Basics of clinical phlebology. 2nd ed. M.: Shiko; 2013 (in Russ.)].
- Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина; 2001. [Saveliev V.S. Phlebology. M.: Meditsina; 2001 (in Russ.)].

- Liu D., Peterson E., Dooner J. et al. Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline. Interdisciplinary Expert Panel on Iliofemoral Deep Vein Thrombosis (InterEPID). CMAJ. 2015;187(17):1288–1296.
- Rich K. Iliofemoral deep vein thrombosis: Percutaneous endovascular treatment options. J. Vasc. Nurs. Jun. 2015;33(2):47–53.
- Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В., Болдин Б.В. и др. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(3):82–88 [Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V. et al. Recanalization of the deep veins of the lower extremities as an indicator of the effectiveness of treatment of acute venous thrombosis. Angiology and Vascular Surgery. 2016;22(3):82–88 (in Russ.)].
- Петриков А.С., Бельх В.И., Шойхет Я.Н. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;6:58–64 [Petrikov A.S., Belykh V.I., Shoykhet J.N. Features of recanalization of the deep veins of the lower extremities in patients with thrombosis during prolonged treatment with sulodexide. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. 2015;6:58–64 (in Russ.)].
- Jeraj L., Jezovnik M.K., Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion—Risk for Postthrombotic Syndrome. J Vasc Interv Radiol. 2017;28(7):941–944. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.03.031.
- Heit J.A. Predicting the Risk of Venous Thromboembolism Recurrence. Am J Hematol. 2012;87(Suppl 1):63–67.
- Eklöf B. How to predict postthrombotic syndrome. 2011;545–547.
- Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M. et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130:1636–1661. DOI: 10.1161/CIR.000000000000130.
- Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. 17-е изд., испр. и доп. М.: АстраФармСервис; 2011. [Drugs in Russia: Vidal reference book. 17th ed., Rev. and add. M.: AstraFarmService; 2011 (in Russ.)].
- Borawski J., Dubowski M., Rydzewska-Rosolowska A., Mysliwiec M. Intravenous and oral sulodexide versus coagulation activation markers in humans. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;5:596–598.
- Андрияшкин А.В., Арутюнов Г.П., Бритов А.Н. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;4(2):10–17 [Andriyashkin A.V., Arutyunov G.P., Britov A.N. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). Phlebology. 2015;4(2):10–17 (in Russ.)].

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

Международный конгресс «HEALTH AGE. АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ»



13
ИЮНЯ
2019



г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 Конгресс-центр Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Каграманян Игорь Николаевич**
первый заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике
- **Глыбочко Петр Витальевич**
ректор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, член Высшего совета партии «Единая Россия», академик РАН, д.м.н., профессор

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

- Женское здоровье
- Мужское здоровье
- Воспитание молодого поколения на принципах ЗОЖ
- Генетические аспекты в лечении наследственных заболеваний
- Современные возможности косметологии и пластической хирургии в Anti-age терапии
- Health age (здоровый возраст), Anti-age (анти-возрастная медицина), геронтология и гериатрия. Senior care – новый подход в обеспечении долгосрочного ухода за лицами пожилого возраста
- Факторы активного долголетия - питание, окружающая среда, превентивная медицина, ЗОЖ и спорт

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ КОНГРЕССА:

Создание междисциплинарной площадки для обсуждения целей и задач, отраженных в майском Указе Президента РФ №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года», в первую очередь: обеспечение устойчивого естественного роста численности населения РФ и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет.

КОНТАКТЫ: +7 (495) 699-04-64
+7 (495) 650-79-55
health-age@medwebexpo.ru

ПРИГЛАШЕННЫЕ ЛЕКТОРЫ:

- **Сухих Геннадий Тихонович**
директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова», заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, академик РАН, д.м.н., профессор
- **Шляхто Евгений Владимирович**
главный кардиолог Санкт-Петербурга, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Северо-Западному, Приволжскому, Северо-Кавказскому, Южному федеральному округу, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, академик РАН, д.м.н., профессор
- **Пушкарь Дмитрий Юрьевич**
главный уролог Минздрава РФ, главный уролог Москвы, Заведующей кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член-корреспондента РАН, д.м.н., профессор
- **Тутельян Виктор Александрович**
главный внештатный специалист диетолог Минздрава России, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания», академик РАН, д.м.н., профессор
- **Мартынов Анатолий Иванович**
президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, д.м.н., профессор
- **Дедов Иван Иванович**
директор Эндокринологического научного центра Министерства здравоохранения РФ - главный эндокринолог, президент Российской ассоциации эндокринологов, академик РАН, д.м.н., профессор
- **Поляев Борис Александрович**
главный специалист по спортивной медицине Минздрава России, Президент РАСМИРБИ, д.м.н., профессор
- **Ткачева Ольга Николаевна**
главный внештатный специалист гериатр Минздрава РФ, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, д.м.н., профессор
- **Мантурова Наталья Евгеньевна**
главный внештатный специалист пластический хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор
- **Чухраев Александр Михайлович**
генеральный директор ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова», д.м.н., профессор
- **Малюгин Борис Эдуардович**
заместитель генерального директора ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», председатель Общества офтальмологов России, д.м.н., профессор
- **Фесюн Анатолий Дмитриевич**
исполняющий обязанности директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии», д.м.н профессор

Современное представление о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин

Д.м.н. Ю.Ю. Винник

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

В статье освещены современные представления о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин: воспаления уретры, добавочных половых желез и органов мошонки. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные их профилактике и лечению, добиться снижения распространенности этих заболеваний пока не удастся ввиду их склонности к хроническому рецидивирующему течению. Многообразие субъективных и объективных симптомов, связанных с поражением уретры, добавочных половых желез и органов мошонки, затрудняет диагностику, а общепринятые клинические и лабораторные методы не всегда позволяют подтвердить наличие воспалительного процесса. По-прежнему дискутируется вопрос об инфекционных агентах, поражающих урогенитальный тракт, и их роли в детерминации воспалительного процесса. Подробно разобрано наиболее часто встречающееся у мужчин репродуктивного возраста осложнение инфекции, передаваемой половым путем, — хронический простатит, исторические, эпидемиологические и этиологические аспекты заболевания. Одной из приоритетных теорий развития простатита является проникновение в простату инфекции мочевыводящих путей. Аргументом в пользу инфекционной теории является обнаружение *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium* и других микроорганизмов в ткани и секрете простаты. Кроме того, в статье наряду с другими методами диагностики дана подробная характеристика высокоинформативного комплекса исследования микрофлоры урогенитального тракта молекулярно-биологическим методом с количественным определением микроорганизмов.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, простатит, урогенитальный тракт, молекулярно-биологический метод.

Для цитирования: Винник Ю.Ю. Современное представление о роли инфекции, передаваемой половым путем, в развитии урогенитальной патологии у мужчин. РМЖ. 2019;2:32–38.

ABSTRACT

A modern understanding of the role of sexually transmitted infections, in the development of urogenital pathology in men
Yu. Yu. Vinnik

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

The article highlights the modern concepts of the role of sexually transmitted infection in the development of urogenital pathology in men: inflammation of urethra, additional genital glands and scrotum organs. Despite numerous studies on their prevention and treatment, it has not yet been possible to reduce these diseases due to their tendency to chronic relapsing current. The variety of subjective and objective symptoms associated with urethral lesions, glandular supplements and scrotal organs makes diagnosis difficult, and common clinical and laboratory methods do not always confirm the presence of inflammatory processes.

Infectious agents affecting the urogenital tract and their role in the determination of the inflammatory process are still under discussion. The most common complication of sexually transmitted infection in men of reproductive age is chronic prostatitis. Historical, epidemiological and etiological aspects of the disease are examined. One of the priority theories of prostatitis development is penetration into the prostate of urinary tract infection.

The argument in favour of the infectious theory is the detection of *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium* and other microorganisms in prostate tissue and secretion. In addition, the article, along with other diagnostic methods, gives a detailed description of the highly informative complex of the study of microflora of the urogenital tract by molecular-biological method with the quantitative determination of microorganisms.

Keywords: sexually transmitted infections, prostatitis, urogenital tract, molecular-biological method.

For citation: Vinnik Yu.Yu. A modern understanding of the role of sexually transmitted infections, in the development of urogenital pathology in men. RMJ. 2019;2:32–38.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день насчитывается более 20 инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Они характеризуются высокой контагиозностью и сравнительно быстрым распространением среди определенных слоев населения.

Основными, достаточно хорошо изученными ИППП принято считать «классические» венерические инфекции:

сифилис, гонорею, мягкий шанкр, лимфогранулематоз венерический и донованоз. По классификации ВОЗ, в другую группу включены ИППП с преимущественным поражением половых органов: хламидиоз, трихомониаз, кандидозные вульвовагиниты и баланопоститы, микоплазмоз, генитальный герпес, бактериальный вагиноз. Имеется также ряд заболеваний, которые могут иметь как половой, так

и неполовой пути передачи (папилломавирусная инфекция половых органов, генитальный контактный моллюск, урогенитальный шигеллез гомосексуалистов, лобковый педикулез, чесотка, гепатит В и С, лямблиоз, амебиаз, цитомегалия). В последние десятилетия к перечисленным болезням присоединилось столь грозное заболевание, как ВИЧ-инфекция.

В настоящее время в большинстве стран ИППП относятся к наиболее распространенным инфекционным болезням, подлежащим регистрации. Заболеваемость этими инфекциями продолжает оставаться на неприемлемо высоком уровне, несмотря на некоторые колебания в ту или иную сторону.

Некоторые из ИППП (вызываемые *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Papillomavirus hominis*, *Hepatitis B virus*, ВИЧ) на данный момент становятся более тяжелыми и распространенными по сравнению с классическими бактериальными ИППП (сифилис, гонорея, шанкроид и т.д.). Этих возбудителей, считающихся вторым поколением микроорганизмов, передаваемых половым путем, зачастую сложно идентифицировать, а вызываемые ими инфекции труднее лечить. Они могут вызывать тяжелые осложнения, приводящие к хроническим органолептическим нарушениям, инвалидности и даже смерти.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ УРЕТРЫ, ДОБАВОЧНЫХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И ОРГАНОВ МОШОНКИ

Хроническое воспаление уретры, добавочных половых желез и органов мошонки (ХВУПЖМ) — одна из наиболее тяжелых и распространенных групп заболеваний мочеполовой системы. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные их профилактике и лечению, добиться снижения заболеваемости ХВУПЖМ пока не удастся ввиду их склонности к хроническому рецидивирующему течению. Обострения ХВУПЖМ обусловлены переохлаждением, снижением двигательной активности, персистируванием ИППП, психосексуальным напряжением, дизритмиями в половой жизни, ведущими к нарушению сексуальных и репродуктивных функций мужского организма [1].

Длительное течение ХВУПЖМ сопровождается, как правило, нарушением внутрисемейных отношений, разводами, одиночеством, что еще больше осложняет проявления заболевания и приводит к психологической деградации мужчины. Социально-экономический урон для общества от увеличения заболеваемости ХВУПЖМ не вызывает сомнения. В связи с этим представляются актуальными работы по изучению ХВУПЖМ российскими [2] и зарубежными учеными [3, 4], которые констатируют, что частота таких заболеваний может достигать 50% у мужчин молодого возраста, пациенты с ХВУПЖМ составляют до 30% среди пациентов на амбулаторном приеме у уролога [5].

Однако эти показатели не всегда отражают истинную картину заболеваний, т. к., по данным патологоанатомического вскрытия трупов мужчин, погибших от случайных причин, даже в 16-летнем возрасте обнаруживаются изменения в семенных пузырьках, простате и яичках, характерные для хронического воспаления [6].

Многообразие субъективных и объективных симптомов, связанных с воспалением вышеперечисленных образований, затрудняет диагностику, а общепринятые клинические и лабораторные методы не всегда позволяют подтвердить

наличие воспалительного процесса. По-прежнему дискутируется вопрос об инфекционных агентах, поражающих урогенитальный тракт, и их роли в детерминации воспалительного процесса. ХВУПЖМ характеризуется длительным течением с периодами ремиссий и обострений, приводящим при некачественном лечении к ухудшению функции органов. Широкое применение антибиотиков также грозит повышением резистентности микроорганизмов и создает трудности в этиотропном лечении больных. Традиционные методы терапии без учета этиологии и патогенеза ХВУПЖМ не обеспечивают существенного и стойкого улучшения состояния больных, что, несомненно, требует поиска новых способов диагностики и лечения. Снижение функции простаты, семенных пузырьков, яичек, в свою очередь, приводит к ухудшению качества жизни мужчин, бесплодию, сексуальным дисфункциям, нарушению внутрисемейных отношений [7].

В связи с увеличившейся в последнее время продолжительностью жизни населения остро обозначилась проблема сохранения и улучшения качества жизни, а также интимных отношений и репродуктивной функции мужчины. Между тем количество пациентов с заболеваниями половых органов неуклонно увеличивается, что существенно ухудшает показатели мужского здоровья и отрицательно сказывается на демографической ситуации в России. Наибольшую тревогу вызывают такие патологические состояния, как ХВУПЖМ. Это самые распространенные, недостаточно изученные и плохо поддающиеся лечению урологические заболевания, которые отмечаются у мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, нередко осложняются нарушением генеративной и копулятивной функций [8].

Восстановление и поддержание соматического и психосоциального здоровья мужчин с помощью методов высокотехнологичной медицинской помощи является одним из приоритетных направлений развития современной медицины, способствующим охране здоровья мужского населения. Весьма актуальна разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики мужских заболеваний, внедрение современных достижений науки и техники в повседневную клиническую практику. В связи с этим во многих регионах страны создаются андрологические центры и кабинеты мужского здоровья, обеспеченные высококлассными специалистами и современным диагностическим оборудованием [9].

Обычно ХВУПЖМ является результатом воспаления мочеиспускательного канала и проникновения ИППП. Общие инфекционные и аллергические заболевания, травмы и застойные явления в области малого таза, мошонки также способствуют развитию ХВУПЖМ [10].

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ

Наиболее часто в амбулаторной практике врача-уролога встречаются заболевания простаты, у мужчин репродуктивного возраста это, как правило, хронический простатит (ХП). Впервые как самостоятельная нозологическая форма простатит, являющийся осложнением уретрита, был описан в 1815 г. Legneau. Спустя два десятилетия A. Verdes дал точное морфологическое описание патологии простаты, которое было дополнено и переработано Н.Н. Young et al. В 1889 г. G. Posner описал асептическое воспаление простаты, назвав его застойным простатитом (простатит Познера), а в 1893 г. в Берлине опубликовал работу о лечении

ХП повторяющимися массажами простаты. Через 2 года эта манипуляция была одобрена Королевским институтом в Стокгольме и на протяжении всего последующего столетия считалась основным методом лечения простатита.

В конце XIX — начале XX в. основной причиной ХП ученые признавали задний уретрит гонорейной этиологии. Было установлено, что ХП чаще встречается среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем и жареной пищей, ведущих беспорядочную половую жизнь, имеющих подагру, травмы промежности, тяжелые ранения уретры, конкременты мочевого пузыря и уретры. Одним из проявлений ХП признавалось нарушение репродуктивной и половой функций.

В 1913 г. А.Р. Hitchens и С.Р. Brown предложили методу микроскопического исследования простаты. После обработки наружных половых органов и промывания уретры в мочеиспускательный канал вводили трубку, через нее с помощью пипетки собирали секрет простаты и помещали его на питательную среду. Были выращены стафилококк, стрептококк, кишечная палочка и гонококк. Авторы пришли к выводу, что во многих случаях простатит является инфекционным заболеванием. W.H. Von Lackum описал 1667 случаев ХП с результатами микробиологического и микроскопического исследования секрета простаты и мочи. Бактериальная природа ХП была доказана в 63% случаев. Результаты исследования были доложены в 1926 г. на ежегодном собрании Американской ассоциации урологов, где автор подчеркнул важность анализа секрета простаты. В 1927 г. эта работа была опубликована в *Journal of Urology* [11]. А.С. Nickel исследовал 3500 образцов секрета простаты [12]. Патогенность выделенных организмов изучалась путем введения взвеси бактерий лабораторным животным. Ученый пришел к выводу, что из секрета простаты в основном высевались грамотрицательные патогенные бактерии, а грамположительные не обладали вирулентностью.

По мнению П.А. Щеплева [13], ученые-урологи десятки лет назад применяли способы диагностики и лечения ХП, которые не потеряли актуальности и в наше время. Знание истории этого заболевания необходимо современным ученым и практикующим врачам, чтобы понимать эволюцию взглядов на проблему ХП, избежать повторений и ошибок и учесть положительный опыт, накопленный исследователями.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРОСТАТИТА

Сведения по эпидемиологии ХП ограничены и противоречивы. Данный факт связан с отсутствием единой общепринятой классификации простатита, обращаемостью пациентов в частные клиники, где заболеваемость часто не регистрируется, отсутствием четких критериев диагностики. Согласно статистическим данным ХП болеют 20–30% мужчин молодого и среднего возраста [14]. Так, А.А. Капто, изучив электронную базу пациентов, которые обращались в кабинет уролога поликлиники № 132 ВАО г. Москвы, установил, что мужчины (69%) обращаются к урологу в 2 раза чаще, чем женщины (31%). ХП является самой распространенной патологией в амбулаторной практике врача-уролога (28,2% всех обращений и 41,2% всех обращений мужчин к урологу) [15].

Ведущий мировой эксперт по данной проблеме J.C. Nickel полагает, что примерно у 9% мужской популяции в мире имеются проявления простатита, из них только 60% обращаются за медицинской помощью [16]. Согласно отчету Национального института здоровья США мужчины обращаются по поводу ХП чаще, чем по поводу аденомы или рака

простаты, и это заболевание является причиной 2 млн амбулаторных посещений врача в год. В США уролог в среднем принимает 200–250 больных с ХП в год, в т. ч. 50 вперые выявленных пациентов [17]. По данным Е.С. Хейвиц, ХП возникает в 30–67% случаев у мужчин старше 25 лет [18]. Тем не менее, по данным морфологов, воспаление, характерное для ХП, встречается в большем проценте случаев. А.Р. Гуськов, проведя полный комплекс диагностических мероприятий у мужчин в возрасте от 26 до 55 лет, выявил активный хронический воспалительный процесс разной степени выраженности в 74,8% случаев [19].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОСТАТИТОВ

Отсутствие современной классификации простатитов мешает положительному решению многих вопросов, относящихся к терапии ХП. Предлагаемые классификации основаны в большей степени на этиологических и патогенетических факторах, а патологоанатомические и гистологические изменения при этом заболевании практически во всех классификациях не учитываются. Наиболее полной и чаще всего используемой в России до 2000 г. была систематизация простатита, разработанная И.Ф. Юндой [20]. Автор выделял инфекционные, неинфекционные, смешанные и редкие формы простатита. В то же время О.Л. Тиктинский с соавт. предложили две достаточно громоздкие классификации по этиотропно-патогенетическому и клинко-анатомическому принципам, что является существенным недостатком и усложняет их практическое применение [21]. Н.А. Лопаткин и В.Г. Горюнов упростили классификацию ХП, предложив градацию форм по этиологии, клиническому течению, наличию или отсутствию осложнений [22]. В.Н. Ткачук, А.Г. Горбачев, Л.И. Агулянский (1989) считали, что при построении классификации ХП должны быть учтены морфопатогенетические признаки болезни, и выделили три стадии заболевания: альтерацию, пролиферацию и склероз [23].

Формирование современной классификации ХП началось в середине XX в. В 1968 г. Е.В. Meares и Т.А. Stamey опубликовали работу под названием «Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis» и провозгласили новую эру в трактовке заболеваний уретры, простаты и мочевого пузыря. С тех пор «золотым стандартом» диагностики хронических простатических синдромов является микроскопическое и бактериологическое исследование образцов, полученных из различных отделов мочеполовой системы [24].

В 1978 г. G.W. Drach et al. предложили классификацию простатита, основанную на интерпретации результатов 4-стаканной пробы Stamey — Meares. Эта классификация была признана урологами во всем мире и до последнего времени считалась традиционной [25]: I категория — острый бактериальный простатит, II — хронический бактериальный простатит, III — хронический небактериальный простатит, IV — простатодиния.

Однако спустя 20 лет неопределенность в систематизации ХП послужила основанием для переработки классификации G.W. Drach et al. Новая классификация была предложена на согласительной встрече по простатиту Национального института здоровья США и Национального института диабета, заболеваний органов пищеварения и почек (NIH и NIDDK) в Мэриленде в декабре 1995 г. Три года спустя IPCN (Международная сеть сотрудничества по проблеме простатита) оценила опыт применения новой

классификации и подтвердила ее действенность на практике. Классификация включала следующие категории:

- I — острый бактериальный простатит;
- II — хронический бактериальный простатит;
- III — хронический абактериальный простатит (синдром хронической тазовой боли):
 - IIIА — синдром хронической тазовой боли с воспалительным компонентом,
 - IIIВ — синдром хронической тазовой боли без воспалительного компонента;
 - IV — асимптоматический простатит.

Категория I, или острый бактериальный простатит, представляет собой острое инфекционное воспаление простаты с такими проявлениями, как боль, нарушение мочеиспускания, лихорадка, интоксикация, ухудшение общего самочувствия, характерная УЗ-картина.

Категория II — хронический бактериальный простатит, который устанавливается при обнаружении патогенных бактерий во время микробиологического исследования секрета простаты, 3-й порции мочи после массажа простаты или эякулята. Эта категория характеризуется рецидивирующей инфекцией мочевых путей, вызванной теми же микроорганизмами, которые обнаруживаются в простате.

Категория III — хронический абактериальный простатит (синдром хронической тазовой боли), основным клиническим критерием заболевания является болевой синдром более 3 мес. К ней относят пациентов с отсутствием патогенных бактерий в секрете простаты, но возможным присутствием внутриклеточных паразитов (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы и др.). Эта категория включает воспалительный синдром хронической тазовой боли (IIIА) и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (IIIВ), оцениваемые по количеству лейкоцитов в образцах, полученных из простаты. Более 95% мужчин, страдающих ХП, относятся к этой категории.

Классификация включает новую категорию IV — асимптоматический простатит, для которого характерно отсутствие клинических проявлений. Заболевание выявляется при клиническом обследовании, предпринятом по различным показаниям (ИППП, бесплодие, лейкоцитурия, патология близлежащих органов) или гистологическом исследовании простаты.

Очевидно, что классификация имеет ряд недостатков. Некоторые исследователи считают нецелесообразным объединять острый простатит и ХП, т. к. первый сам является достаточно многообразным заболеванием и заслуживает отдельной классификации с выделением серозной, гнойной, разлитой, очаговой и других форм воспаления с вероятными осложнениями. Споры вызывает и III категория простатита. Выделение синдрома в отдельную строчку клинической классификации смущает очевидной нелогичностью, а факт асептического воспаления весьма сомнителен. За абактериальным и асимптоматическим простатитами стоят скрытые урогенитальные инфекции, которые плохо диагностируются и зависят от многих факторов (оснащение клинической лаборатории, квалификация врача-лаборанта, персистенция ИППП и т. д.).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Патогенез ХП представляет особый интерес, а потому в настоящее время рассматривается достаточно много теорий развития ХП. Одной из основных является инфекционная теория. Предрасполагающими факторами являются:

инфекции мочевыводящих путей, частые переохлаждения, воспаление органов урогенитального тракта и прямой кишки, незащищенный вагинальный или аноректальный половой акт, трансуретральная резекция простаты, проведение цистуретроскопии, наличие постоянного уретрального катетера, стриктуры уретры и др. [10, 13]. Согласно инфекционной теории ХП развивается вследствие внедрения микроорганизмов в ткань простаты. Инфекция проникает в простату следующими путями:

- восходящий уретральный (при заражении инфекцией, передаваемой половым путем);
- нисходящий уретральный (путем интрапростатического рефлюкса, при воспалении почек и мочевого пузыря);
- проникновение воспаления из прямой кишки;
- лимфогенное распространение;
- гематогенное распространение.

Аргументом в пользу инфекционной теории является обнаружение микроорганизмов в ткани и секрете простаты [26, 27]. Наиболее часто у больных ХП выявляются такие патогенные микроорганизмы, как *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium* [28]. Если инфекция не была уничтожена на начальном этапе заболевания, появляются факторы, способствующие выживанию и персистенции микроорганизмов в простате (бактериальные биопленки и внеклеточная слизеподобная субстанция) [29, 30], которые могут нейтрализовать нейтрофилы, повреждать лимфоциты и защищать инфекционный агент от бактерицидных концентраций антибиотиков. В то же время отсутствие микрофлоры в эякуляте, ткани и секрете простаты может быть обусловлено действием естественных барьеров, обеспечивающих защитные свойства секрета здоровой простаты. У мужчин, страдающих ХП, снижена или отсутствует активность антибактериального фактора в секрете простаты во многом за счет существенного дефицита уровней лимонной и молочной кислоты, цинка, простагландинов, снижения окислительных процессов.

В настоящее время ведущая этиологическая роль в патогенезе ХП принадлежит инфекции, передаваемой половым путем [31, 32]. Микроорганизмы проникают в простату и вызывают воспаление. Для длительного поддержания патологического процесса в органе необходимы особые условия: особенности анатомического строения ацинусов и выводных протоков простаты, застойные явления в сосудах малого таза и долях простаты, гормональные сдвиги в организме мужчины, иммунные и вегетативные нарушения. По мнению Д.Ю. Пушкаря и А.С. Сегала, при наличии воспалительного процесса в простате и отсутствии четких лабораторных данных о природе инфекционного агента наиболее вероятным возбудителем ХП являются хламидии [33]. Д.Н. Величко с соавт. исследовали биоптаты простат методом посевов у мужчин с ХП и доброкачественной гиперплазией простаты и выявили *U. urealyticum* в 30,4% случаев, а *T. vaginalis* — в 8,7% [34]. О.Л. Тиктинский и С.Н. Калинина из 332 больных ХП выявили уреоплазмы у 51,2%, хламидии — у 46,7%, микоплазмы — у 16,3%, гарднереллы — у 7,2%, вирус простого герпеса 2 типа — у 10,2% [35].

Пути инфицирования ИППП являются, как правило:

- ♦ у взрослых лиц:
 - половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным гонококковой инфекцией);

- ♦ у детей:
 - перинатальный;
 - половой контакт;
 - контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

Диагностика ИППП

Основными задачами диагностики ИППП у пациентов с урогенитальной патологией являются [36]:

- расшифровка этиологической структуры инфекции;
- контроль за течением инфекционного процесса;
- контроль за лечением.

Диагностику ИППП рекомендовано проводить в следующих случаях [36]:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний — прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы;
- при предгравидарном обследовании;
- при обследовании женщин во время беременности (троекратно: при постановке на учет, при сроке 27–30 нед. и 36–40 нед.);
- беременным, поступающим на роды без документов о результатах обследования на ИППП;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое исследование на сифилис через 3 мес., на ВИЧ, гепатиты В и С — через 3–6–9 мес.

Клиническим материалом для лабораторных исследований являются, как правило:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, влагалища, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, больших вестибулярных и парауретральных желез, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;
- у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний — секрет предстательной железы, отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;
- у детей и женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, — отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища; при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал — отделяемое цервикального канала, при наличии показаний — отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью

повышения эффективности диагностики гонококковой инфекции нецелесообразно.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся [36]:

- сроки получения клинического материала с учетом применения противопрозоидных и антибактериальных лекарственных препаратов: для идентификации культуральным методом или методом амплификации РНК (NASBA) — не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, методами амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) — не ранее чем через 1 мес. после окончания приема препаратов;
- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15–20 мин после мочеиспускания;
- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

В направлении на исследование обязательно указываются:

- Ф. И. О. пациента или его код;
- отделение (№ амбулаторной карты или истории болезни);
- возраст пациента;
- пол пациента;
- анатомическая область, из которой получен материал;
- дата и время взятия;
- анамнестические данные, клинические симптомы и предполагаемый диагноз;
- выбранный метод лабораторной диагностики.

Выделяют следующие методы лабораторной диагностики ИППП:

- микроскопические;
- иммунологические;
- молекулярно-биологические;
- микробиологические (вирусо-, бактерио-, микро-, паразитологические);
- биологические.

В последнее время для комплексного исследования микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в реальном времени с количественным определением микроорганизма стал применяться набор ИНБИОФЛОР, который включает в себя контроль взятия материала, определение общей бактериальной массы, 4 патогенных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*), нормальной флоры (*Lactobacillus spp.*), условно-патогенных бактерий (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Leptotrichia spp.*, *Atopobium vaginae*), дрожжеподобных грибов с типированием. Предлагаемый комплекс состоит из нескольких отдельных профилей для скрининговой оценки состава и состояния части микрофлоры слизистых оболочек мочеполовой системы и мониторинга эффективности проводимой терапии. Профили имеют разную клиническую направленность, можно использовать их все или по отдельности (в зависимости от целей обследования). При выборе соответствующего варианта комплекс можно использовать для обследо-

INVITRO

Размер имеет значение

Девять современных лабораторных комплексов мирового уровня и сеть из более чем 1200 медицинских офисов делают ИНВИТРО гигантской фабрикой по производству медицинских анализов.



*На правах рекламы

Размеры бизнеса обеспечивают возможность использования роботизированного оборудования и импортных реагентов, а также работу современной системы контроля качества на всех этапах технологического процесса. Рекомендуем вашим пациентам выполнение лабораторных анализов в медицинской компании ИНВИТРО,

вы можете не сомневаться в достоверности результатов.

Высокие стандарты качества работы медицинских офисов ООО «ИНВИТРО» подтверждены Премией Правительства РФ в 2017 году и международным сертификатом «Шесть сигм» компании Westgard QS в 2018 году.

ООО «ИНВИТРО». Подробная информация о видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, об адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.

ния как женщин, так и мужчин. Анализ ИНБИОФЛОР позволяет установить наличие скрытой урогенитальной инфекции у мужчин и женщин даже в случае, когда процесс протекает бессимптомно.

Микроорганизмы, обитающие на слизистых урогенитального тракта, по патогенности можно разделить на группы:

- нормобиота — микроорганизмы, составляющие основную часть нормальной микрофлоры слизистой данного отдела у здорового человека;
- условные патогены — микроорганизмы, которые в норме присутствуют в микрофлоре слизистой оболочки данного отдела в небольшом количестве, но при особых условиях чрезмерно размножаются и могут участвовать в развитии заболеваний урогенитального тракта (оппортунистические инфекции);
- безусловные патогены — явно патогенные микроорганизмы, передаются половым путем, вызывают воспалительные заболевания и обычно требуют лечения.

Для постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения важно не только обнаружить безусловно патогенные микроорганизмы, но и оценить изменения в количественном соотношении микроорганизмов разных групп нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта. При общем ослаблении организма, снижении иммунитета при хронических заболеваниях, стрессах и переутомлении, а также из-за широкого и не всегда обоснованного применения антибиотиков, использования гормональных препаратов и при других неблагоприятных для нормального биоценоза воздействиях именно оппортунистические инфекции часто выходят на первый план.

Для первичного скринингового обследования целесообразно использовать полный комплекс исследований — «Комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта». В дальнейшем мониторинг состояния пациента и контроль лечения проводятся в соответствии с указаниями лечащего врача по рекомендуемому составу и графику обследований (с применением профилей комплекса «Исследование микробиоценоза урогенитального тракта» или отдельных тестов, актуальных в конкретной ситуации) [37].

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале врача есть все необходимые высокоточные методы диагностики для своевременного выявления, последующего лечения и мониторинга ИППП у пациентов с ХВУПЖМ.

Литература

1. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина; 2009. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical Andrology. M.: Practical medicine; 2009 (in Russ.).]
2. Рахматулина М.Р., Филон О.Ф. Сексуальные дисфункции у мужчин, больных инфекциями, передаваемыми половым путем. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;2:33–41. [Rakhmatulina M.R., Filon O.F. Sexual dysfunctions in men with sexually transmitted infections. Bulletin of dermatology and venereology. 2013;2:33–41 (in Russ.).]
3. Lipsky B.A., Byren I., Hoey C.T. Treatment of bacterial prostatitis. Clinical Infectious Diseases. 2010;5:1641–1652.
4. Nickel J.C., Zadeikis N., Spivey M. Clinical significance of anti — microbial therapy in chronic prostatitis associated with non — traditional uropathogens. Urology. 2005;173(4):30.
5. Тер-Аванесов Г.В. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин. М.: НЦ АГиП РАМН; 2004. [Ter-Avanesov G.V. Problems of male reproductive health. M.: SC AGandP RAMS; 2004 (in Russ.).]
6. Prostate diseases / eds. H. Lepor, R.K. Lawson. Philadelphia; 1993.
7. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Kulchavenya E.V., Neimark A.I. Prostatitis: diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
8. Сегал А.С. Заболевания половой системы мужчин. М.: Икар; 2010. [Segal A.S. Diseases of the reproductive system of men. M.: Icarus; 2010 (in Russ.).]

9. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Колядо В.Б. Андрологическая служба в Российской Федерации — организационная модель. М.: Медпрактика-М; 2009. [Neimark A.I., Aliyev R.T., Kolyado V. B. Andrological Service in the Russian Federation — an organizational model. M.: Medpraktika-M; 2009 (in Russ.).]
10. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина; 2004. [Molochkov V.A., Il'in I.I. Chronic urethro-genic prostatitis. M.: Medicine; 2004 (in Russ.).]
11. Von Lackum W.H. Clinical and experimental data on prostatic infection. J. Urol. 1927;18:293–306.
12. Nickel A.C. The bacteriology of chronic prostatitis and seminal vesiculitis and elective localization of the bacteria as isolated. J. Urol. 1930;24:343–457.
13. Простатит. Под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДпресс-информ; 2007. [Prostatitis. Ed. P.A. Shcheleva. M.: MEDpress-inform; 2007 (in Russ.).]
14. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Заболевания предстательной железы. СПб.: Питер; 2006. [Tiktinsky O.L., Kalinina S.N. Prostate gland diseases. SPb.: Peter; 2006 (in Russ.).]
15. Капто А.А. Место простатита среди урологических заболеваний. Материалы III Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М.; 2006:58–59. [Kapto A.A. Place of prostatitis among urological diseases. Materials of the III All-Russian Conference “Men’s Health”. M.; 2006:58–59 (in Russ.).]
16. Nickel J.C. Prostatitis: evolving management strategies. Urol. Clin. North Am. 1999;26:743–751.
17. Collins M.M., Stafford R.S., O’Leary M.P. et al. How common is prostatitis? J. Urol. 1998;159:1224–1228.
18. Хейфец Е.С. Простатит: профилактика и лечение. М.: Цитадель-трейд; 2005. [Kheifits E.S. Prostatitis: prevention and treatment. M.: Citadel Trade; 2005. (in Russ.).]
19. Гуськов А.Р. Истоки хронического простатита. М.: Медика, 2008. [Guskov A.R. The origins of chronic prostatitis. M.: Medica, 2008 (in Russ.).]
20. Юнда И.Ф. Простатит. Киев: Здоровья; 1987. [Yunda I.F. Prostatitis. Kiev: Health; 1987 (in Russ.).]
21. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА; 2010. [Tiktinsky O.L., Kalinina S.N., Mikhailichenko V.V. Andrology. M.: MIA; 2010 (in Russ.).]
22. Руководство по урологии: в 3-х томах. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: Медицина; 1998. [Guide to urology: in 3 volumes. Ed. N.A. Lopatkina. M.: Medicine; 1998. (in Russ.).]
23. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический. Л.: Медицина; 1989. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulyansky L.I. Chronic. L.: Medicine; 1989. (in Russ.).]
24. Meares E.M., Stamey T. A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis urethritis. Invest. Urol. 1968;5:492–518.
25. Drach G.W., Meares E.M., Fair W.R. et al. Classification of benign disease associated with prostatic pain? J. Urol. 1978;120:266.
26. Забиров К.И., Борисенко Н.И., Мусаков В.Ю. и др. Оптимизация диагностики и лечения бактериального простатита с использованием метода амплификации нуклеиновых кислот. Материалы пленума правления Российской обществу урологов, 16–18 сентября 2009 г. Н. Новгород; 2009: 86–87. [Zabirov K.I., Borisenko N.I., Musakov V.Yu. et al. Optimization of diagnosis and treatment of bacterial prostatitis using the method of nucleic acid amplification. Materials of the Plenum of the Board of the Russian Society of Urology, September 16–18, 2009 N. Novgorod; 2009:86–87 (in Russ.).]
27. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Патогенетические основы медикаментозной терапии фторхинолонами и альфа-адреноблокаторами у больных хроническим простатитом. Фарматека. 2007;4:53–59. [Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Pathogenetic basis of drug therapy with fluoroquinolones and alpha-blockers in patients with chronic prostatitis. Farmateka. 2007;4:53–59 (in Russ.).]
28. Забиров К., Мусаков В. Хронический бактериальный простатит: этиология, диагностические критерии и принципы терапии. Врач. 2008;4:25–27. [Zabirov K., Musakov V. Chronic bacterial prostatitis: etiology, diagnostic criteria and principles of therapy. Doctor. 2008;4:25–27 (in Russ.).]
29. Филатенков А.Г., Игнашин Н.С., Карташов В.Ю. и др. Постхламидийный (хламидийный) уретропростатит: краткое обобщение десятилетнего клинического наблюдения. Вестник последипломного медицинского образования. 2005;2:45–49. [Filatenkov A.G., Ignashin N.S., Kartashov V.Yu. et al. Postchlamydia (chlamydia) urethroprostatitis: a brief summary of ten-year clinical observation. Bulletin of postgraduate medical education. 2005;2:45–49 (in Russ.).]
30. Wang S., Niu Ch., Shi Z. et al. Effects of ibeA deletion on virulence and biofilm formation of avian pathogenic escherichia coli. Infect. Immun. 2011;79:279–287.
31. Гомберг М.А., Ковалык В.П. Хламидиоз и простатиты. Инфекции, передаваемые половым путем. 2002;4:3–8. [Gomberg M.A., Kovalyk V.P. Chlamydia and prostatitis. Sexually transmitted infections. 2002;4:3–8 (in Russ.).]
32. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Еркович А.А. и др. Клинико-морфологические особенности хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной и микоплазменной инфекцией. Бюл. сибирской медицины. 2012;2:24–30. [Kondratieva Yu.S., Neimark A.I., Erkovich A.A. et al. Clinical and morphological features of chronic urethroprostatitis associated with chlamydial and mycoplasma infection. Bul Siberian medicine. 2012;2:24–30 (in Russ.).]
33. Пушкарь Д.Ю., Сегал А. С. Хронический простатит: что нас тревожит? Андрология и генитальная хирургия. 2008;1:43–46. [Pushkar D.Yu., Segal A.S. Chronic prostatitis: what worries us? Andrology and genital surgery. 2008;1:43–46. (in Russ.).]

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

Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом

Д.м.н. П.Н. Филимонов¹, профессор Е.В. Кульчавеня^{1,2}

¹ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Одной из причин хронического рецидивирующего течения простатита является гиперпродукция фиброзной ткани. Склерозирование тканей усугубляет клиническую картину простатита и снижает эффективность лечения.

Цель исследования: определить влияние степени воспалительных процессов и фиброза предстательной железы на уродинамику и локальную микроциркуляцию.

Материал и методы: в открытое ретроспективное сравнительное исследование «случай-контроль» включены 18 пациентов, которым выполняли биопсию простаты. Показатели урофлоуметрии и степень нарушения микроциркуляции сравнили между группой больных с выраженным фиброзом (1-я группа, 9 пациентов) и группой с незначительными фиброзными изменениями предстательной железы (2-я группа, также 9 пациентов). Степень фиброзирования и воспаления оценивали в баллах: от 0 (нет изменений) до 3 баллов (выраженные изменения).

Результаты исследования: у всех обследованных были выявлены структурные изменения в предстательной железе согласно данным ультразвукового исследования, показавшего преимущественно экзогенную неоднородность, очаги повышенной и пониженной эхогенности. В 1-й группе степень фиброза в среднем составила 2,7 балла, а степень воспаления — 2,5 балла. Во 2-й группе фиброз и воспаление были незначительными: 0,2 и 0,3 балла соответственно. Показатели мочеиспускания в 1-й группе были в 1,5 раза, а микроциркуляции в 1,7 раза хуже, чем во 2-й группе.

Заключение: хронический простатит, осложненный избыточным развитием фиброзной ткани, приводит к статистически значимому ухудшению параметров мочеиспускания и локальной микроциркуляции. Степень нарушения микроциркуляции и уродинамики опосредованно свидетельствует об уровне фиброзирования простаты.

Ключевые слова: хронический простатит, фиброз, склерозирование, нарушение микроциркуляции, нарушение уродинамики.

Для цитирования: Филимонов П.Н., Кульчавеня Е.В. Последствия избыточного формирования фиброза у больных хроническим простатитом. РМЖ. 2019;2:39–41.

ABSTRACT

Consequences of excessive fibrosis formation in patients with chronic prostatitis

P.N. Filimonov¹, E.V. Kulchavenya^{1,2}

¹Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis

²Novosibirsk State Medical University

One of the reasons for chronic recurrent prostatitis is the hyperproduction of fibrous tissue. Tissue sclerosis aggravates the clinical picture of prostatitis and reduces the effectiveness of treatment.

Aim: to determine the influence of the degree of severity of inflammatory phenomena and prostate fibrosis on urodynamics and local microcirculation.

Patients and Methods: an open, retrospective case-control comparative study included 18 patients who had been biopsied by a prostate biopsy. Indicators of urofluometry and the degree of microcirculation disorder were compared between the group of patients with severe fibrosis (the 1st group, 9 people) and the 2nd group (also 9 patients) — with insignificant fibrosis changes of the prostate gland. The degree of fibrosis and inflammation was indicated: from 0 (no change) to 3 points (expressed changes).

Results: structural changes in the prostate gland were revealed in all of them according to the ultrasound examination data, mainly — echogenic heterogeneity, regions of increased and decreased echodensity. In the 1st group, the degree of fibrosis averaged 2.7 points, and the degree of inflammation — 2.5 points. In the 2nd group fibrosis and inflammation were insignificant: 0.2 and 0.3 points, respectively. Urination indexes in the 1st group were 1.5 times worse than in the 2nd group, and microcirculation indexes were 1.7 times worse than in the 2nd group.

Conclusion: chronic prostatitis complicated by excessive development of fibrous tissue leads to statistically significant deterioration of urinary parameters and local microcirculation. The degree of microcirculation disorder and urodynamics indirectly indicates the level of prostate fibrosis.

Keywords: chronic prostatitis, fibrosis, hardening, impaired microcirculation, impaired urodynamics.

For citation: Filimonov P.N., Kulchavenya E.V. Consequences of excessive fibrosis formation in patients with chronic prostatitis. RMJ. 2019;2:39–41.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная заболеваемость хроническим простатитом (ХП) неизвестна, однако воспаление простаты — частая находка при патоморфологическом исследовании операционного материала или биоптатов, выполненных по поводу

доброкачественной гиперплазии или рака простаты. Показана корреляция между интенсивностью воспаления и степенью выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей [1–3]. Полагают, что основной причиной этого является потеря эластичности тканей вследствие избыточного

склерозирования как конечного этапа хронического воспалительного процесса [4–6]. Патопфизиология воспаления предполагает закономерное включение механизмов патологического заживления через избыточную продукцию фиброза, если воспаление не разрешилось в острую фазу [7].

Коллаген является основным представителем большой группы внеклеточных протеинов. Большинство субтипов коллагена формируют фибриллы [8]. Они играют ведущую роль в формировании «тканевого скелета», обеспечивающего прочность и растяжимость тканей, клеточную миграцию и адгезию, восстановление тканей после повреждения [9–11]. Существуют два сбалансированных разнонаправленных процесса: синтез коллагена и его деградация. При нарушении баланса происходит избыточное формирование фиброзной ткани, нарушающее функцию пострадавшего органа [12–15]. Так, формирование посттуберкулезной стриктуры мочеточника может привести к гибели ипсилатеральной почки даже в случае ее излечения от туберкулеза; избыточное рубцевание туберкулезного воспаления в мочевом пузыре завершается его сморщиванием вплоть до полной облитерации [16].

Именно хроническое воспаление предстательной железы, приводящее к фиброзу периуретральных тканей, является одной из основных причин нарушения мочеиспускания при ХП [17–18]. Хроническое воспаление способствует также фиброзированию *corpus cavernosum*, что было экспериментально доказано [19]. Подобный феномен отчасти объясняет эректильную дисфункцию у больных ХП.

При ретроспективном анализе историй болезни 2316 мужчин, прооперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы, установлена положительная корреляция между степенью фиброза и злокачественным перерождением простаты, в то время как вероятность обнаружения простатической интраэпителиальной неоплазии II степени была выше при преобладании воспалительных изменений [20]. Обнаружили, что накопление коллагена при хроническом бактериальном простатите происходило как путем усиления синтеза *de novo*, так и за счет экспрессии генов, связанных с ремоделированием коллагена, созданного в хронической фазе воспаления [17].

При патоморфологическом исследовании биоптатов простаты пациентов — рабочих химического производства, страдающих ХП, обнаружили прогрессирующий фиброз стромы с явлениями перигландулярного и периваскулярного склероза, а также редукцию сосудов микроциркуляторного русла [21]. Фиброз предстательной железы влияет не только на мочеиспускание, но и ухудшает результаты оперативных вмешательств. Вместе с тем экспери-

ментально показана потенциальная возможность регресса за счет ферментативного воздействия препаратов, способствующих биодеградации коллагена [22].

В эксперименте на мышах было показано, что у животных с острым бактериальным простатитом, пролеченных фторхинолоном, наступал регресс воспалительных изменений и синтез коллагена был незначительным [17]. А в группе животных с моделью бактериального простатита, получавших чистую воду без антибиотика, присутствовало как выраженное воспаление, так и существенные фиброзные изменения паренхимы предстательной железы (рис. 1).

Таким образом, доказано (преимущественно экспериментальными работами), что если при остром воспалении предстательной железы фиброз может быть минимальным, то хроническое воспаление сопровождается развитием склеротических реакций вплоть до полного рубцевания паренхимы предстательной железы.

Цель исследования: определить влияние степени воспалительных явлений и фиброза предстательной железы на уродинамику и локальную микроциркуляцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для подтверждения корреляции между хроническим воспалением и фиброзом простаты и нарушением уродинамики и микроциркуляции в предстательной железе было проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование «случай-контроль». В исследование вошли 18 пациентов, которым выполняли трансректальное ультразвуковое исследование с целью определения структуры железы. Затем определяли уровень локальной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01; измерение проводили на промежности в точке проекции простаты. ЛДФ является современным методом неинвазивной оценки состояния микроциркуляции, основанным на изменении частотных характеристик лазерного луча, зондирующего ткани, при его отражении от движущихся компонентов крови, в первую очередь эритроцитов. Компьютерная обработка полученной доплерограммы позволяет вычислить интегральный показатель микроциркуляции (ИМ), характеризующий перфузию тканей. ИМ прямо пропорционален скорости движения эритроцитов, количеству функционирующих капилляров и величине гематокрита в микрососудах; выражается в перфузионных единицах (п. е.). При расчете учитывали α — среднеквадратическое отклонение, которое отражает временную изменчивость кровотока, K_v — коэффициент вариации, характеризующий соотношение величины перфузии тканей и ее изменчивости.

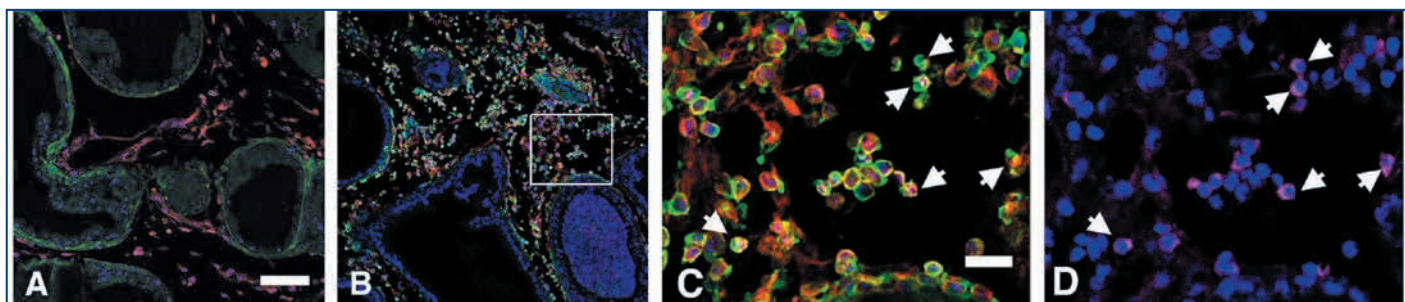


Рис. 1. Идентификация коллагенпродуцирующих клеток в воспаленной простате.

Репрезентативно изображены CD45 (зеленого цвета) и виментин (красного цвета) в физиологическом растворе (А) и ткани инфицированной *Escherichia coli* простаты через 7 дней после инстилляций культуры. Ядра окрашены голубым. Квадрат на панели В показывает обильное количество фиброцитов CD45 и виментина в воспаленной паренхиме простаты. На панелях С и D белые стрелки указывают на CD45 и виментин в иммунизированной *prolyl 4-hydroxylase (Magna)* паренхиме простаты [17]

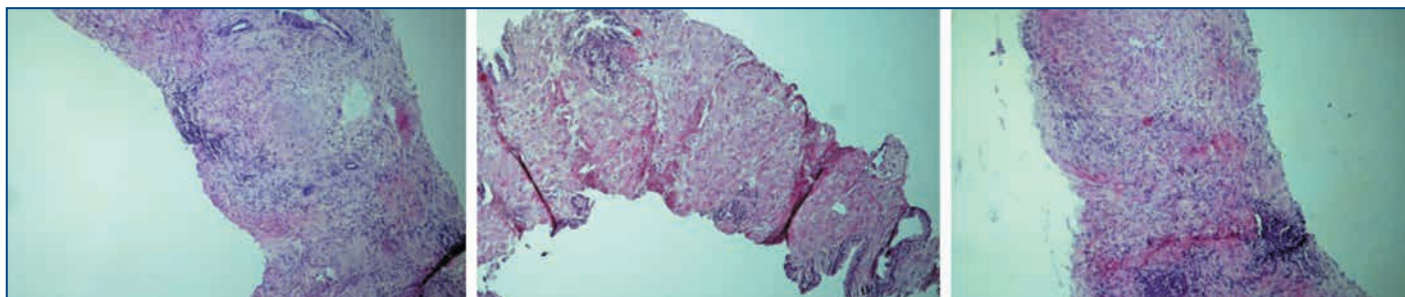


Рис. 2. Биоптат предстательной железы. Воспаление — 3 балла, фиброз — 3 балла. Гематоксилин-эозин, ув. $\times 40$

Всем пациентам также выполняли урофлоуметрию, во время которой оценивали максимальную скорость (Q_{\max}) и среднюю скорость (Q_{ave}) мочеиспускания.

Затем проводили трансректальную биопсию простаты под ультразвуковым наведением из 6 стандартных точек с предварительной анестезией путем ректальной инстилляции геля для местного применения с лидокаином и хлоргексидином с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов при стандартной окраске.

При патоморфологическом исследовании биоптатов сформировали две группы: 1-я группа — 9 человек с выраженными воспалением и фиброзом ткани и 2-я группа — 9 человек с минимальными воспалением и фиброзом. Степень фиброзирования и воспаления оценивали в баллах: от 0 (нет изменений) до 3 баллов (выраженные изменения). После чего сопоставили данные урофлоуметрии и ЛДФ со степенью фиброзирования простаты, и таким образом определили корреляцию между нарушением уродинамики и микроциркуляции и степенью воспаления и фиброза.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую, отклонение от средней арифметической, далее рассчитывали среднее квадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин рассчитывали среднюю ошибку разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее \pm ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей ($M1$ и $M2$) вычисляли t -критерий Стьюдента и определяли уровень значимости p . При оценке достоверности результатов первого этапа исследования применяли непараметрический аналог критерия Стьюдента — критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным ультразвукового исследования у всех 18 пациентов были выявлены те или иные структурные изменения в предстательной железе: экзогенная неоднородность, очаги повышенной и пониженной эхоплотности. В 1-й группе степень фиброза в среднем составила 2,7 балла, степень воспаления — 2,5 балла. Во 2-й группе фиброз и воспаление были незначительными: 0,2 и 0,3 балла соответственно. В 1-й группе больных с грубым фиброзированием Q_{\max} в среднем составила 11,7 мл/с (от 9,9 до 14,0 мл/с), Q_{ave} варьировала в пределах 3,8–7,1 мл/с, в среднем составив 5,7 мл/с. Во 2-й группе (с минимальным фиброзированием простаты) урофлоуметрические показатели были достоверно лучше: 17,9 и 9,6 мл/с

Таблица 1. Скорость потока мочи и уровень микроциркуляции в зависимости от степени фиброза и воспаления у больных хроническим простатитом

Показатель	Группа 1 (n=9)	Группа 2 (n=9)	P
Фиброз, баллов	2,7 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	<0,05
Воспаление, баллов	2,5 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	<0,05
Q_{\max} , мл/с	11,7 \pm 2,3	17,9 \pm 1,9	<0,05
Q_{ave} , мл/с	5,7 \pm 0,8	9,6 \pm 1,3	<0,05
ИМ, п. е.	7,6 \pm 1,2	11,7 \pm 1,9	<0,05
σ , п. е.	2,9 \pm 0,07	3,5 \pm 0,09	<0,05
K_v , %	22,1 \pm 3,8	25,7 \pm 4,2	>0,05

Примечание. ИМ — индекс микроциркуляции, σ — среднее квадратическое отклонение, K_v — коэффициент вариации.

соответственно. Нарушение микроциркуляции по результатам ЛДФ также было более выражено в 1-й группе; у пациентов 2-й группы, с небольшими фиброзными изменениями, показатели микроциркуляции оказались в 1,7 раза выше. Сравнительные данные представлены в таблице 1.

Таким образом, за исключением коэффициента вариации различия между группами по всем показателям оказались достоверными.

Примеры патоморфологической картины представлены на рисунке 2.

Таким образом, нами установлено, что хроническое воспаление ассоциировано с фиброзом, что фиброз простаты в 1,5 раза ухудшает локальную микроциркуляцию и в 1,7 раза — уродинамику. ХП, осложненный избыточным развитием фиброзной ткани, приводит к статистически значимому ухудшению параметров мочеиспускания и локальной микроциркуляции. Следовательно, профилактика образования и регресс сформировавшегося фиброза являются патогенетически обоснованными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что степень нарушения микроциркуляции и уродинамики опосредованно свидетельствует об уровне фиброирования простаты. Однако этот процесс обратим за счет применения антисклеротических препаратов в комплексе лечения больных ХП, например пролонгированного фермента гиалуронидазы [23].

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

Антимускариновые препараты в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакотерапевтические свойства и фармакоэкономическая оценка

Д.м.н. О.В. Филиппова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Наличие синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) крайне негативно влияет на качество жизни пациентов. В 2018 г. в мире насчитывалось 546 млн человек с ГАМП, что составило 20,1% населения земного шара. Симптомы ГАМП отмечаются у 17% взрослого населения Европы. Основными целями фармакологической терапии ГАМП являются облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Главная задача лечения — восстановить утраченный контроль над накопительной способностью мочевого пузыря. Наиболее эффективным и часто применяемым методом лечения пациентов с ГАМП является использование М-холиноблокаторов, которые отличаются по эффективности и безопасности применения. Препарат фезотеродин (Товиаз®) позволяет улучшить контроль за мочеиспусканием и является препаратом выбора для пациентов с ГАМП, особенно пожилых и имеющих риск когнитивных или сердечно-сосудистых осложнений. Фезотеродин выпускается в виде таблеток пролонгированного действия, что позволяет назначать его 1 раз в день. Выгодное соотношение эффективности и цены, хорошая переносимость, доступность, удобство приема фезотеродина обеспечивают высокую приверженность пациентов лечению, что позволяет добиться хороших клинических результатов.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, ГАМП, недержание мочи, стоимость лечения, М-холиноблокатор, антимускариновый препарат, фезотеродин, Товиаз.

Для цитирования: Филиппова О.В. Антимускариновые препараты в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакотерапевтические свойства и фармакоэкономическая оценка. РМЖ. 2019;2:42–46.

ABSTRACT

Antimuscarine drugs in the treatment of overactive bladder: pharmacotherapeutic properties and pharmacoeconomic evaluation
O.V. Filippova

Sechenov University, Moscow

Overactive bladder has an extremely negative effect on the quality of life of patients. In 2018, 546 million people worldwide were reported to be suffering from OAB, accounting for 20.1% of the population. Its symptoms are present in 17% of the adult population of Europe. The main goals of OAB pharmacological therapy are to alleviate symptoms and improve quality of life. The main task of treatment is to restore the lost control over the accumulation capacity of the bladder. The most effective and frequently used method of treatment of patients with OAB is the use of M-cholinergic antagonists, which differ in efficiency and safety of use. Fesoterodine (Toviaz®) improves urinary control and is a choice for patients with OAB, especially the elderly and at risk of cognitive or cardiovascular complications. Fesoterodine is available as prolonged action tablets, which allows you to prescribe it once a day. Good ratio of efficacy and price, good tolerability, accessibility, and ease of administration of fesoterodine ensure a high level of patient adherence to treatment, which helps to achieve good clinical results.

Keywords: overactive bladder, OAB, urinary incontinence, cost of treatment, M-cholinergic antagonist, antimuscarin drug, fesoterodine, Toviaz.

For citation: Filippova O.V. Antimuscarine drugs in the treatment of overactive bladder: pharmacotherapeutic properties and pharmacoeconomic evaluation. RMJ. 2019;2:42–46.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) — это симптомокомплекс, сопровождающийся urgenностью, никтурией (более 2 раз за ночь) с недержанием мочи или без такового и учащенным мочеиспусканием (более 8 раз в течение дня), при отсутствии доказанной инфекции мочевых путей или другой очевидной патологии нижнего отдела мочевых путей (НМП) [1–3]. Синдром ГАМП крайне негативно влияет на качество жизни пациентов [1–7].

В 2018 г. в мире насчитывалось 546 млн человек с ГАМП, что составило 20,1% населения [8]. Его симптомы отмечаются у 17% взрослого населения Европы [9]. В США распространенность ГАМП составляет 17% среди женщин в целом, увеличиваясь с возрастом: среди лиц старше 65 лет он выявляется более чем у 30% [10]. В странах Азии распространенность ГАМП еще более высока [7]. Однозначных данных о распространенности ГАМП в России нет, однако принято считать, что она аналогична таковой в европейских странах [1, 2].

Имеется отчетливая тенденция к росту заболеваемости ГАМП. За последние 10 лет количество подобных пациентов в странах Азии и Южной Америки увеличилось на 22%, в Северной Америке — на 18%, а в странах Африки — на 31% [5]. В Канаде количество пациентов, принимающих средства для терапии ГАМП, увеличилось в 1,6 раза с мая 2010 г. по апрель 2015 г. (с 924 до 1475 пациентов на 10 000) [11]. К сожалению, многие пациенты не получают адекватного лечения и профессиональной помощи.

Этиология и патогенез ГАМП

До сих пор не существует единой теории этиопатогенеза ГАМП, но установлено, что в основе его развития лежат не только нейрогенные факторы [1–5, 12].

Снижение центрального ингибирующего влияния на рефлекс мочеиспускания, сопровождающее ГАМП, наблюдается при нарушениях кровоснабжения головного мозга, травмах спинного и головного мозга, рассеянном склерозе, болезни Паркинсона. Если имеется частичная денервация мочевого пузыря и сенситизация периферических афферентных окончаний (сахарный диабет, ишемия мочевого пузыря, в т. ч. вызванная атеросклерозом сосудов), может развиваться спонтанная генерация потенциала действия в мочевом пузыре, что сопровождается микросокращениями мышечных клеток детрузора и повышением внутрипузырного давления. К аномальным сокращениям мышечных клеток стенки мочевого пузыря может приводить и изменение чувствительности и взаимодействия эндотелия мочевого пузыря и миоцитов [2, 3, 8, 12].

К факторам риска развития ГАМП относятся возраст, курение, ожирение, потребление газированных и содержащих кофеин напитков, снижение потребления овощей, фруктов и хлеба, сахарный диабет, инфекции мочевых путей, запоры, снижение физической активности [1, 3, 6, 13, 14]. У женщин в перименопаузе одним из важнейших факторов риска является снижение уровня эстрогенов. Кроме того, если у женщины имеется опущение стенок влагалища и органов малого таза, то даже небольшое растяжение тканей (связок и фасций), которое наблюдается при этом, активирует рецепторы растяжения, что может включить рефлекс мочеиспускания [1, 6, 15–18].

Перед началом лечения необходимо исключить органические причины симптоматики, а также обязательно оценить вероятность таких причин учащенного мочеиспускания, как применение препаратов для лечения сердечной недостаточности, заболеваний почек [1–4]. При наличии инфекции мочевыводящих путей, которая может усугублять клиническую картину, требуется провести соответствующую антибактериальную терапию [1–3].

Принципы лечения ГАМП

Синдром ГАМП лечится консервативными методами. Основными целями фармакологической терапии ГАМП являются облегчение симптомов и улучшение качества жизни. Главная задача лечения — восстановить утраченный контроль над накопительной способностью мочевого пузыря [1–5, 12, 15].

Основой лечения ГАМП и ургентного недержания мочи в настоящее время являются антимускариновые (антихолинергические) препараты [1–3, 9, 19].

M-холинергические рецепторы располагаются преимущественно в области тела мочевого пузыря и отвечают за сокращение детрузора и расслабление сфинктера, который дополнительно имеет соматический контроль. В мочевом пузыре находятся мускариновые M_2 - (80%) и M_3 - (20%) подтипы холинорецепторов. Несмотря на то, что рецепторов M_3 меньше, они считаются более важными для сокращения детрузора мочевого пузыря [2, 12]. Подтип M_2 также вносит свой вклад в регуляцию сокращения детрузора, значимость которого изменяется при различных заболеваниях, также он сильнее всего экспрессируется в уротелии мочевого пузыря человека. Активация M_2 -холинорецепторов повышает сократительный ответ на активацию M_3 -рецепторов, поскольку эффекты стимуляции этих рецепторов реализуются с участием разных систем вторичных мессенджеров (рис. 1). При воздействии ацетилхолина (АЦХ) на M_2 и M_3 рецепторы через G-белки активируется фосфолипаза С (ФЛ С). При стимуляции M_2 -холинорецептора это приводит к подавлению аденилатциклазы, что сопровождается снижением концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При стимуляции M_3 -холинорецептора образуются инозитол-3-фосфат и диацилглицерол. Инозитол-3-фосфат открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации ионов Ca^{2+} . Диацилглицерол совместно с ионами Ca^{2+} активирует протеинкиназу С. Блокада M_2 - и M_3 -холинорецепторов приводит к расслаблению миоцитов. Кроме того, активация M_2 -рецепторов блокирует расслабление детрузора, опосредованное симпатическими β -адренорецепторами [4, 12, 20].

M-холинолитики блокируют мускариновые рецепторы, тормозя связывание АЦХ с рецепторами миоцитов мочевого пузыря и предотвращая тем самым сокращение мышечных волокон его стенки.

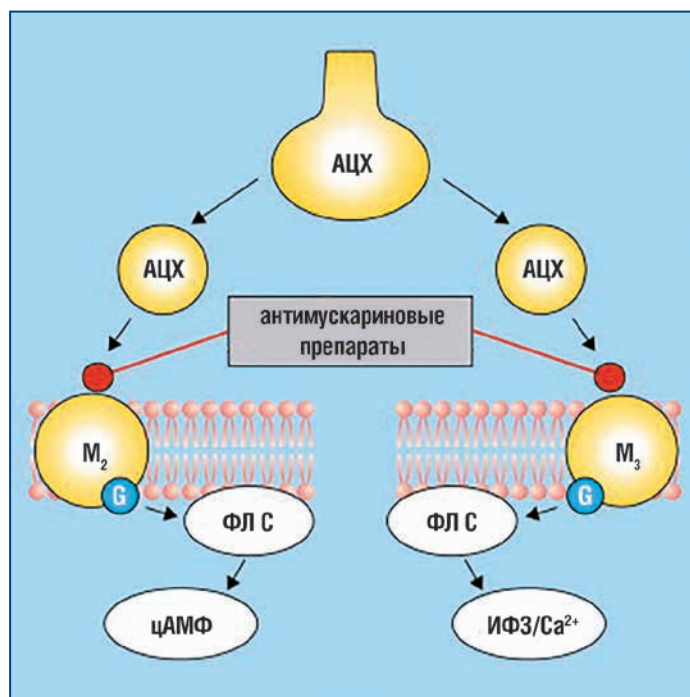


Рис. 1. Механизм действия антимускариновых препаратов на мочевой пузырь [12].

АЦХ — ацетилхолин, ФЛ С — фосфолипаза С, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ИФЗ — инозитол-3-фосфат

Терапевтический эффект М-холинолитиков при синдроме ГАМП достигается через несколько недель, что необходимо учитывать при оценке эффективности препаратов [3, 4]. В то же время в целях оценки эффективности и безопасности применения М-холинолитических препаратов рекомендуется ранняя оценка (в первые 30 дней приема) состояния принимающих их пациентов с ургентным недержанием мочи (уровень доказательности А) [1, 3].

Все М-холинолитики, используемые в настоящее время (табл. 1) для лечения ГАМП, более активны, чем плацебо [21, 22]. На фоне их применения увеличиваются интервалы между мочеиспусканиями, исчезают или ослабевают императивные позывы, устраняется недержание мочи. Назначение антимускариновых препаратов позволяет снизить выраженность симптомов ГАМП на 70–80% [20, 21].

При сравнительной оценке эффективности влияния различных антимускариновых препаратов на симптомы НМП (в общей сложности 26 775 пациентов, из которых 10 386 (38,8%) получали терапию не менее 1 года) было обнаружено, что наилучшие показатели эффективности наблюдались при приеме фезотеродина, чуть хуже — солифенацина, значительно хуже — толтероидина, при этом продленная форма толтероидина была несколько лучше, чем толтероидин короткого действия [22].

Интересным дополнительным преимуществом назначения антимускариновых средств может быть влияние лекарств на риск развития рака легких и рака толстой кишки. В исследовании, проведенном в Швеции, было показано, что на фоне лечения оксипутином, солифенацином, дарифенацином, фезотеродином или толтероидом

имелась обратная корреляция между применением антимускариновых препаратов и развитием рака толстой кишки или рака легких [9].

Для повышения эффективности лечения пациентов с ГАМП рекомендуется использовать поведенческую терапию, модификацию питьевого режима [2, 3]. Так, кофеинсодержащие жидкости (кофе, чай, кока-кола и др.) не только обладают слабым диуретическим действием, но и учащают мочеиспускание. Прием подобных напитков должен быть ограничен [3, 14].

Терапия антимускариновыми препаратами обычно хорошо переносится. В анализе S.M. Vouri et al. было установлено, что значительно более высокий риск отказа от лечения наблюдается, если пациент принимает оксипутидин немедленного высвобождения, по сравнению с риском у тех, кто принимает пролонгированные формы оксипутидина, толтероидин, троспия, дарифенацин, солифенацин и фезотеродин ($p < 0,001$) [23].

Наиболее частыми нежелательными эффектами антимускариновой терапии при ГАМП являются сухость слизистых оболочек и запоры.

Метаанализ (102 исследования, 19 434 пациента) показал, что риск запора принимающих антимускариновые препараты выше, чем у принимающих плацебо (отношение шансов (ОШ) 2,18; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,82–2,60). Худшие показатели были в группах, получавших троспия хлорид (ОШ 2,93; 95% ДИ: 2,00–4,28) и солифенацин (ОШ 3,02; 95% ДИ: 2,37–3,84) [24].

Желание уменьшить риск возникновения сухости во рту и других типичных нежелательных эффектов антимускариновой терапии привело к разработке веществ, действующих только на M_3 -холинорецепторы, — селективных M_3 -холиноблокаторов (дарифенацин, солифенацин). Как было показано в недавнем сравнительном рандомизированном исследовании (Cetinel, 2019), единственный побочный эффект, более характерный для неселективных препаратов (фезотеродин, толтероидин, троспия хлорид, пропиверина гидрохлорид (не зарегистрирован в РФ)), чем для селективных, — увеличение частоты сердечных сокращений, которое было более выражено у пациентов, получавших троспия хлорид, толтероидина тартрат, фезотеродина фумарат и пропиверина гидрохлорид ($p < 0,001$, 0,003, 0,011 и 0,37 соответственно). Частота других побочных эффектов при приеме неселективных антимускариновых препаратов не отличалась от таковой при приеме селективных [19].

Изучение влияния М-холинолитиков на риски сердечно-сосудистых событий показало, что среди 72 917 применявших препараты для лечения ГАМП (средний возраст 66 лет; 60% женщин) в пересчете на 1000 человеко-лет был выше риск острого инфаркта миокарда (2,7 (2,5–2,9)), инсульта (1,3 (1,2–1,5)), нежелательных кардиологических событий (7,8 (7,5–8,1)), сердечно-сосудистой смертности (4,8 (4,5–5,0)) [25]. Риск сердечно-сосудистых событий или смертности среди потребителей различных антимускариновых средств, по мнению авторов, оставался одинаковым. Анализируя результаты данного исследования, следует отметить, что ГАМП может сочетаться с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, в работах этих авторов используются данные лечения пациентов в Дании, Швеции, Великобритании, где наиболее широко используются солифенацин и толтероидин [26]. Сравнительно малая группа пациентов получала фезоте-

Таблица 1. Антимускариновые препараты для лечения ГАМП*

МНН	Формы выпуска	Режим назначения
Фезотеродин (Товиаз®)	Таблетки пролонгированного действия фезотеродина фумарат 4 и 8 мг	1 р./сут 4 мг, при необходимости – 8 мг
Оксипутидин	Таблетки оксипутидина гидрохлорид 5 мг	5 мг 2–3 р./сут, при необходимости – 5 мг 4 р./сут
Толтероидин	Таблетки толтероидина гидротартрат 1 и 2 мг	2 мг 2 р./сут, доза может быть уменьшена до 2 мг/сут (с учетом индивидуальной переносимости препарата)
Троспия хлорид	Таблетки троспия хлорид 5, 15, 20 и 30 мг	20 мг 2 р./сут, по 10–15 мг 3 р./сут, или 30 мг утром и 15 мг вечером
Солифенацин	Таблетки солифенацина сукцинат 5 и 10 мг	1 р./сут 5 мг, при необходимости – 1 р./сут 10 мг
Дарифенацин	Таблетки пролонгированного действия дарифенацина гидробромид 7,5 и 15,0 мг (в пересчете на основание)	1 р./сут 7,5 мг, при неэффективности – до 15 мг/сут

Примечание. *Данные приведены в соответствии с инструкциями по применению лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств.

родин, более современный препарат, продемонстрировавший в клинических исследованиях достаточно высокий уровень сердечно-сосудистой безопасности [27, 28].

Если первые препараты для лечения ГАМП ассоциировались с повышением риска когнитивных расстройств, то тропсия хлорид и фезотеродин безопасны и не ухудшают показатели высшей нервной деятельности [1–3, 28, 29].

Как следует из приведенных данных, оптимальное сочетание клинической эффективности и безопасности наблюдается при применении фезотеродина.

ФЕЗОТЕРОДИН

Фезотеродин — конкурентный специфический антагонист мускариновых рецепторов как M_2 -, так и M_3 -подтипа. На фоне его применения у пациентов с ГАМП снижается число мочеиспусканий и эпизодов императивного недержания мочи, увеличивается средний объем мочи при мочеиспускании [27–30]. Препарат применяют для симптоматической терапии синдрома ГАМП. Фезотеродин быстро и интенсивно гидролизуеться неспецифическими эстеразами плазмы крови до 5-гидроксиметил толтероидина (5-ГМТ) — основного фармакологически активного метаболита, определяющего антимиускариновую активность препарата [30].

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику фезотеродина, препарат можно назначать вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует принимать внутрь, проглатывая целиком, запивая жидкостью [27, 30]. Рекомендуемая начальная доза — 4 мг 1 р./сут, но она может быть увеличена до 8 мг/сут. Препарат эффективен вне зависимости от пола и возраста пациента. Благодаря пролонгированной форме выпуска максимальная концентрация 5-ГМТ наблюдается через 5 ч после приема препарата, а фармакокинетический профиль имеет сглаженную форму, что обеспечивает хорошую переносимость и низкую вероятность нежелательных явлений. При многократном применении кумуляция 5-ГМТ не наблюдается. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2–8 нед. регулярного приема препарата [26–30].

Препарат не имеет ограничений к применению, связанных с заболеваниями центральной нервной системы, поскольку практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). 5-ГМТ обладает ограниченной способностью преодолевать ГЭБ и, являясь субстратом Р-гликопротеина, быстро выводится из мозга. В результате при применении фезотеродина отсутствует риск ухудшения когнитивной деятельности, включая память, что делает применение препарата предпочтительным у пожилых пациентов [29, 30]. Фезотеродин является единственным антихолинергическим препаратом, одобренным для лечения ГАМП у пожилых пациентов (оценка В — полезный по классификации FORTA) [31].

Также допускается применение фезотеродина (в отличие от остальных препаратов группы) у пациентов с тахикардиями (препарат не влияет на длительность интервала QT, а вероятность тахикардии при его приеме менее 1%). Закрытоугольная глаукома является противопоказанием для приема фезотеродина (в отличие от большинства препаратов группы) только при отсутствии контроля за ее течением [30].

При применении фезотеродина, так же как и других препаратов группы, необходимо учитывать, что актив-

ный метаболит подвергается превращениям с участием цитохрома CYP3A4. Это может иметь значение, если пациент одновременно принимает фезотеродин и сильные ингибиторы изофермента CYP3A4: атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, саквинавир, ритонавир. В такой ситуации доза фезотеродина не должна превышать 4 мг [30, 32]. Прием совместно с фезотеродином сильных индукторов изофермента CYP3A4 (карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, препараты зверобоя продырявленного) не рекомендуется, т. к. это может снижать эффективность лечения ГАМП [30].

Фармакологические свойства фезотеродина, подтвержденные клиническими исследованиями, обеспечивают ряд преимуществ для пациентов: высокая эффективность лечения ГАМП, оптимальная фармакокинетика и удобный режим применения, эффективность вне зависимости от пола и возраста пациента, относительно хорошая переносимость, в т. ч. у пожилых и ослабленных пациентов, отсутствие влияния на когнитивные функции. В то же время для многих пациентов определяющей является финансовая доступность препарата.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАМП

Стоимость антимиускариновых препаратов составляет лишь часть затрат, связанных с лечением ГАМП, которое сопровождается достаточно высокими расходами. В частности, пациент может испытывать потребность в средствах гигиены, ухода; многим пациенткам необходимо назначение эстрогенов. Если пациент при длительном течении заболевания не получал адекватного лечения, то ухудшается качество жизни, что может сопровождаться изменениями психоэмоционального статуса, требующими медицинской коррекции. В исследовании терапии пациентов с ГАМП в Испании изучались экономические аспекты использования антимиускариновых препаратов [32]. Было установлено, что по сравнению с солифенацином и толтероидом фезотеродин был наиболее выгоден в качестве первой линии терапии ГАМП. При этом экономия средств была достигнута благодаря значительно меньшему количеству посещений врача, меньшему использованию гигроскопических средств, а также снижению цены сопутствующего лечения. Эти данные косвенно подтверждают большую эффективность фезотеродина при ГАМП.

К сожалению, оценить полную стоимость лечения ГАМП затруднительно. Кроме того, в России большинство пациентов покупают антимиускариновые средства за свой счет, поэтому для них определяющей является стоимость препарата.

Для того чтобы оценить доступность лекарственной помощи пациентам, были проанализированы данные сайта apteka.ru (дата обращения: 20.03.2019).

Цены упаковки препаратов, стоимость 1 таблетки и стоимость 1 дня лечения приведены в таблице 2. Общая стоимость лечения зависит от индивидуально подобранной дозы, что также необходимо учитывать. Так, стоимость лечения пациента фезотеродином (Товиаз®) не только не выше, но, как правило, ниже, чем при использовании других антимиускариновых средств. При использовании препарата в дозе 4 мг сутки лечения обойдутся в 23,11 руб., а при использовании 8 мг — в 31,67 руб.

Таблица 2. Стоимостная характеристика антимускариновых препаратов для лечения ГАМП

Название	Форма выпуска	Цена в руб. за 1 уп.	Цена за 1 табл.	Дозирование	Стоимость 1 дня терапии (руб.)
Фезотеродин (Товиаз®)	4 мг № 28	647	23,11	1 р./сут	23,11
Фезотеродин (Товиаз®)	8 мг № 28	887	31,68	1 р./сут	31,68
Оксибутинин	5 мг № 30	729	24,30	3 р./сут	72,90
Толтеродин	1 мг № 56	516	9,21	2 р./сут	18,43
Толтеродин	2 мг № 56	589	10,52	2 р./сут	21,04
Толтеродин	2 мг № 30	471	15,70	2 р./сут	31,40
Троспия хлорид	5 мг № 30	395	13,17	р./сут	39,50
Троспия хлорид	15 мг № 30	457	15,23	3 р./сут	45,70
Троспия хлорид	30 мг № 30	614	20,47	30 мг утром и 15 мг вечером	30,70
Солифенацин	5 мг № 30	698	23,27	1 р./сут	23,27
Солифенацин	10 мг № 30	1046	34,87	1 р./сут	34,87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГАМП — широко распространенный синдром, негативно сказывающийся на качестве жизни пациентов. Наиболее эффективным и широко применяемым методом лечения пациентов с ГАМП является использование М-холиноблокаторов. Фезотеродин (Товиаз®) с учетом данных обзора литературы об антимускариновых препаратах, их клинических и фармакоэкономических характеристик, является препаратом выбора для пациентов с ГАМП, особенно пожилых и имеющих риск развития когнитивных или сердечно-сосудистых осложнений. По показателю затраты/эффективность Товиаз® также является оптимальным выбором. Выгодное соотношение эффективности и цены, хорошая переносимость, доступность, удобство приема препарата обеспечивают высокую приверженность пациентов лечению, что позволяет добиваться хороших клинических результатов.

Литература

1. Недержание мочи у женщин: Клинические рекомендации. Утверждены Российским обществом урологов, 2016. (Электронный ресурс). URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nederzhanie-mochi-u-zhenshin_14098/ (дата обращения 05.02.2019) [Incontinence of urine at women: Clinical recommendations Are approved by the Russian Society of Urologists (Electronic resource). URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/nederzhanie-mochi-u-zhenshin_14098/ (access date 05.02.2019) (in Russ.)].
2. Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Дударева А.А. и др. Синдром гиперактивности мочевого пузыря в клинической практике врача-уролога: методические рекомендации. М.; 2016. [G.R. Kasyan, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva et al. Sindr of hyperactivity of a bladder in clinical practice of the doctor-urologist: methodical recommendations. M.; 2016 (in Russ.)].
3. Gormley E.A., Lightner D.J., Faraday M., Vasavada S.P. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. J Urol 2015;193(5):1572–1580.
4. Heesakkers J., Espuña Pons M., Toozs Hobson P., Chartier-Kastler E. Dealing with complex overactive bladder syndrome patient profiles with focus on fesoterodine: in or out of the EAU guidelines? Res Rep Urol. 2017;9:209–218.
5. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B. et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. BJU Int. 2011;108(7):1132–1138.
6. Irwin D.E., Abrams P., Milsom I. et al. Understanding the elements of overactive bladder: questions raised by the EPIC study. BJU Int. 2008;101(11):1381–1387.
7. Lukacz E.S., Whitcomb E.L., Lawrence J.M. et al. Urinary frequency in community-dwelling women: what is normal? Am J Obstet Gynecol. 2009;200(5):552.e1–7.
8. Tubaro A., Heesakkers J., Cornu J.N., Robinson D. Expert Opinion on Three Clinical Cases with a Common Urgent Problem: Urge Urinary Incontinence. Case Rep Urol. 2018;2018:8567436. DOI: 10.1155/2018/8567436.
9. Löfling L., Sundström A., Kieler H. et al. Exposure to antimuscarinic medications for treatment of overactive bladder and risk of lung cancer and colon cancer. Clin Epidemiol. 2019;11:133–143. DOI: 10.2147/CLEP.S186842.
10. Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol. 2003;20(6):327–336.

11. Minhas R., Tadrous M., Elterman D., Gomes T. Trends in the use of older overactive bladder agents and uptake of fesoterodine and mirabegron in Canada. Neurourol Urodyn. 2018;37(5):1693–1700. DOI: 10.1002/nau.23469.
12. Andersson K.E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder Lancet Neurol. 2004;3(1):46–53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00622-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00622-7).
13. Подольский В.В., Подольский В.В. Гиперактивный мочевой пузырь — проблема женского здоровья (пути коррекции в современных условиях). Здоровье женщины. 2011;57(1):35–38. [Podolsky V.V., Podolsky V.I. A hyperactive bladder — a problem of female health (ways of correction in modern conditions). Health of woman. 2011;57(1):35–38 (in Russ.)].
14. Dallosso H.M., McGrother C.W., Matthews R.J., Donaldson M.M. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. BJU Int. 2003;92(1):69–77.
15. Mueller E.R., Damaser M.S., Mallampalli M.P., Losada L. Women's Urological Health as a Priority to the Woman Well Visit. Womens Health Issues. 2016;26(4):476–477.
16. Cardozo L., Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. Urology. 2002;60(5 Suppl. 1):64–71.
17. Robinson D., Cardozo L., Milsom I. et al. Oestrogens and overactive bladder. Neurourol Urodyn. 2014;33(7):1086–1091.
18. Iosif C.S., Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984;63(3):257–260.
19. Cetinel B., Onal B., Gultekin M.H. et al. Which antimuscarinic agents used in the treatment of overactive bladder increase heart rate? a prospective randomized clinical trial. Int Urol Nephrol. 2019 Feb 6. DOI: 10.1007/s11255-019-02090-9. [Epub ahead of print].
20. Abrams P., Andersson K.E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. BJU Int. 2007;100(5):987–1006.
21. Herbison P., McKenzie J.E. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2019;38(2):525–534. DOI: 10.1002/nau.23893.
22. Goodson A.B., Cantrell M.A., Shaw R.F., Lund B.C. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Agents for Lower Urinary Tract Symptoms. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(1):65–72. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.1.65.
23. Vouri S.M., Schootman M., Stroppe S.A. et al. Antimuscarinic use and discontinuation in an older adult population. Arch Gerontol Geriatr. 2019;80:1–11. DOI: 10.1016/j.archger.2018.09.005.
24. Meek P.D., Evang S.D., Tadrous M. et al. Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Dig Dis Sci. 2011;56(1):7–18. DOI: 10.1007/s10620-010-1313-3.
25. Margulis A.V., Hallas J., Pottegård A. et al. Comparison of cardiovascular events among treatments for overactive bladder: a Danish nationwide cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(2):193–199. DOI: 10.1007/s00228-017-2359-3.
26. Margulis A.V., Linder M., Arana A. et al. Patterns of use of antimuscarinic drugs to treat overactive bladder in Denmark, Sweden, and the United Kingdom. PLoS One. 2018;13(9):e0204456. DOI: 10.1371/journal.pone.0204456.
27. Chapple C., Van Kerrebroeck P., Tubaro A. et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol. 2007;52:1204–1212.
28. Nitti V.W., Dmochowski R., Sand P.K. et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. J Urol. 2007;178:2488–2494.
29. Kay G.G., Maru P., Scholeld D. et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. Postgrad Med. 2012;124(3):7–15.
30. Инструкция по применению лекарственного препарата Товиаз® ЛП-002016 (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8090193-4145-48de-9447-50c97e012a55&t= (дата обращения 05.02.2019) [Instruction for use of Toviaz® LP-002016 (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8090193-4145-48de-9447-50c97e012a55&t= (access date: 05.02.2019) (in Russ.)].

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



Товиаз®

фезотеродина фумарат

таблетки пролонгированного действия 4 мг и 8 мг

Лечение симптомов [учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, и/или императивное недержание мочи] у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

ВОССТАНОВИТЬ КОНТРОЛЬ



ГИПЕРАКТИВНЫЙ
МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ
СИНДРОМ
ЧАСТОТА
НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ
ПОЗЫВ
УЧАЩЕННОСТЬ

Эффективное
лечение
симптомов ГМП¹

Минимальные
межиндивидуальные
различия²

Не влияет
на когнитивную
функцию³

1 таблетка
1 раз в день⁴



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»; 119435, Москва, Саввинская наб., 15;
Тел.: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

1. Cardozo L. et al. BJU Int. 2010;106:816-821. 2. Garcia-Baquero R. Actas Urol Esp. 2013;37(2):83-91. 3. Kay G.G. et al. Postgrad Med. 2012. 4. Инструкция к препарату Товиаз. РУ № ЛП-002016.

Торговое название: Товиаз®. **МНН:** Фезотеродин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** 1 таблетка пролонгированного действия содержит фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг, что эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивное недержание мочи). **Противопоказания:** гиперчувствительность к арахису, сое или любому из компонентов препарата. Задержка мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Миастения gravis. Тяжелая печеночная недостаточность (класса С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 пациентами с тяжелым или умеренным нарушением функции печени или почек. Язвенный колит, токсический мегаколон. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет. Товиаз® содержит лактозу, поэтому его нельзя назначать лицам, страдающим редкими врожденными нарушениями обмена веществ: непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Побочное действие** наиболее часто: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 1 таблетка (4 мг) 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток (8 мг) 1 раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг. Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 неделями регулярного приема препарата. эффективность лечения следует оценивать через 8 недель терапии. Подробная информация по дозированию у различных групп пациентов изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Срок годности:** 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению препарата для медицинского применения.** Дата: 11.07.2017. PP-TOV-RUS-0004 10.04.2018
По вопросам безопасности и качества препарата Товиаз обращайтесь в компанию Пфайзер по телефону: +7 (495) 2875000.

Реклама

Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза

Профессор С.И. Гамидов, к.м.н. Т.В. Шатылко, Н.Г. Гасанов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) и инфекции мочевыводящих путей являются самыми распространенными заболеваниями в общей урологической практике. Типичным примером инфицированных мочевого камня являются струвитные камни на фоне протейной инфекции. Однако МКБ может сочетаться и с другими патогенными микроорганизмами, при этом конкременты характеризуются иным химическим составом. Микробы могут персистировать на поверхности и внутри уратных конкрементов, что не всегда отражается на показателях общего и бактериологического посева мочи, вызывая ряд непредвиденных трудностей при проведении консервативной терапии и оперативном лечении МКБ. В статье описывается роль цитратной терапии при инфицированном уратном нефролитиазе, а также возможности применения препарата фосфомицина трометамола при ассоциированных с МКБ инфекциях и в рамках антибиотикопрофилактики перед эндоурологическими вмешательствами. Дооперационная и периоперационная антибиотикотерапия обязательна для пациентов с признаками инфекции мочевыводящих путей, т. к. позволяет предотвратить развитие септических осложнений, ассоциированных с хирургическим вмешательством.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, струвитные камни, уратный нефролитиаз, цитратная терапия, фосфомицин, Фосфомицин Эспарма, Блемарен.

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза. РМЖ. 2019;2:48–52.

ABSTRACT

Urinary tract infection therapy with uric acid nephrolithiasis

Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G.

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Urinary stone disease (USD) and urinary tract infections are the most common diseases in general urological practice. Typical examples of infected urinary stones are struvite stones with a prothetic infection. However, urolithiasis can also be combined with other pathogens and, thus, has a different chemical composition. Microbes may persist on the surface and inside urate concretions, which is not always reflected in the indicators of general and bacteriological culture of urine, causing a number of unforeseen difficulties in conservative therapy and surgical treatment of urolithiasis. The article describes the role of citrate therapy in infected nephrolithiasis, as well as the possibility of using fosfomycin trometamol in infections associated with urolithiasis and in the framework of antibiotic prophylaxis before endourological interventions. Preoperative and perioperative antibiotic therapy is mandatory for patients with signs of urinary tract infection, as it helps prevent the development of septic complications associated with surgical intervention.

Keywords: urinary tract infections, urinary stone disease, struvite stones, urate nephrolithiasis, citrate therapy, fosfomycin, Fosfomycin Esparma, Blemaren.

For citation: Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. Urinary tract infection therapy with uric acid nephrolithiasis. RMJ. 2019;2:48–52.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) и инфекции мочевыводящих путей являются самыми распространенными заболеваниями в общей урологической практике. Нередко они сочетаются и усугубляют течение друг друга. Наиболее ярким примером подобной ситуации является образование инфицированных струвитных камней при пролиферации в моче микроорганизмов, продуцирующих уреазу, которые способны вызывать сдвиг pH среды в щелочную сторону. Тем не менее возможно сочетание уролитиаза с инфекциями мочевыводящих путей и при наличии других бактерий на фоне кислой реакции мочи с образованием конкрементов иного химического состава, в т. ч. уратных. Более того,

в работе авторов из Таиланда установлено, что лишь 31% бактериальных культур, выращенных из инфицированных камней, были способны расщеплять мочевины с образованием аммиака [1]. De Cogain et al. указали, что 20% конкрементов, удаленных с помощью перкутанной нефролитотрипсии, оказываются вторично инфицированными [2]. Роль не расщепляющих мочевины микробов в патогенезе уролитиаза до конца не понятна: они могут изменять состав мочи, служить ядром для камнеобразования или косвенно способствовать ему, индуцируя воспаление.

Сочетание инфекции мочевыводящих путей с уролитиазом требует параллельного проведения антибактериальной терапии и ликвидации камня тем или иным

способом. Применение антибиотиков в присутствии конкремента может оказаться безуспешным, т. к. бактерии способны персистировать в криптах на поверхности конкремента и образовывать биопленки. Кроме того, важно учитывать риск миграции камня с последующей обструкцией мочеточника, нарушением бактериального клиренса и переходом инфекции в разряд осложненных, что потребует проведения в экстренном порядке инвазивных вмешательств для дренирования чашечно-лоханочной системы почки [3].

Инфекция мочевых путей, в свою очередь, является противопоказанием для применения многих методов дезинтеграции конкремента. При уратном нефролитиазе возможен пероральный литолиз с использованием цитратных смесей (например, препарат **Блемарен®**), однако цитратная терапия требует внесения корректив в схему антибактериальной терапии, т. к. у различных уроантисептических препаратов отмечается неодинаковая эффективность при разной кислотности мочи. В тех случаях, если антибактериальная терапия не проводилась или оказалась безуспешной, при сохранении бактериурии можно ожидать рецидива камнеобразования вскоре после прекращения цитратной терапии, т. к. скопления бактерий могут формировать ядро для преципитации солей.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на наличие четких алгоритмов лечения уролитиаза и инфекций мочевых путей, урологи могут сталкиваться с рядом нераспознанных проблем при назначении терапии таким пациентам. Авторы ставили своей целью представить возможности терапии инфекции мочевых путей у пациентов с уратным нефролитиазом.

Инфицированные камни

В развитии инфекций мочевыводящих путей у больных уролитиазом нет ничего необычного. При этом конкременты могут иметь любой химический состав, а инфекция может быть вызвана любыми патогенными микроорганизмами, но термином «инфекционный камень» обычно обозначаются струвитные камни, растущие в присутствии бактерий, продуцирующих уреазу и повышающих рН мочи. Поскольку в статье обсуждается именно уратный нефролитиаз, мы будем избегать в дальнейшем термина «инфекционный камень» и употреблять термин «инфицированный камень», под которым понимаем любой конкремент, на поверхности или в криптах которого персистируют микроорганизмы. De Cogain et al. используют для этого словосочетание «вторично инфицированный неструвитный камень» [2].

Во многих камнях могут обитать бактерии, причем даже при интермиттирующей бактериурии, особенно у пациентов, которые ранее уже получали антибиотикотерапию. В одном из исследований указывалось, что у 5–16% пациентов после ударно-волновой литотрипсии отмечается бактериурия, несмотря на отрицательный результат предварительно выполненного посева мочи [4]. Тем не менее лишь у 2–3% таких больных развивалась симптоматически выраженная инфекция мочевыводящих путей. Эти данные указывают на то, что бактериологическое исследование мочи не является высокочувствительным методом для обнаружения патогенных микроорганизмов у больных МКБ.

Несомненно, сочетание признаков инфекции мочевых путей с МКБ в первую очередь требует исключения присутствия микробов, продуцирующих уреазу. Если при по-

севе мочи удастся выявить только типичные возбудители инфекций мочевых путей, которые не могут продуцировать уреазу (например, кишечная палочка), то камень с большой вероятностью не является струвитным [5].

Лечение нефролитиаза с камнями метаболического происхождения сопряжено с гораздо меньшими трудностями, чем лечение нефролитиаза инфекционного генеза. Несмотря на это, при уратном нефролитиазе важно не допускать развития инфекции мочевых путей микроорганизмами, расщепляющими мочевины. В этом случае в моче появляется аммиак, а значит, существует значительный риск образования камней из урата аммония. В отличие от камней из мочевой кислоты и урата натрия, камни из урата аммония практически нерастворимы и не подвергаются цитратной терапии. Если у пациента с уратным нефролитиазом есть гиперурикозурия, но при этом нормальный уровень аммония и стерильная моча, кристаллы урата аммония не будут образовываться ни при каком рН. Однако активность бактериальной уреазы приводит к повышению рН и концентрации иона аммония, что делает очень вероятным развитие камней из урата аммония и струвита [6]. Это наиболее вероятно у больных с синдромом Леша — Нихана, при котором из-за мутации гена гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы существенно возрастает концентрация мочевой кислоты в крови и моче. Некоторые специалисты назначают пациентам с синдромом Леша — Нихана аллопуринол на период лечения инфекций мочевых путей, чтобы снизить соответствующие риски [7].

Гипоцитратурия является одним из факторов, способствующих камнеобразованию. Известно, что инфекции мочевыводящих путей приводят к понижению уровня цитратов в моче [8]. Снижение экскреции цитрата является одним из метаболических факторов патогенеза МКБ при наличии инфицированных камней, причем этот фактор более выражен при конкрементах смешанного происхождения, чем при чистых струвитных конкрементах [9]. Восполнение дефицита цитратов в моче является обоснованным методом коррекции метаболических нарушений, в т. ч. при инфицированных камнях.

Пероральный гемолиз при уратном нефролитиазе

Камни из мочевой кислоты — одни из немногих, которые подвергаются хемолитической терапии в любом варианте (пероральная, внутривенная или ирригационная). Образование таких конкрементов связано с нарушением обмена веществ и может быть тесно сопряжено с метаболическим синдромом [10]. Современные малоинвазивные методы лечения МКБ значительно снизили привлекательность внутривенного и ирригационного гемолиза как самостоятельных методов лечения, но пероральная терапия, которая, в отличие от них, может проводиться амбулаторно, сохраняет свою актуальность. Этот вариант лечения уратного нефролитиаза более всего подходит пациентам без выраженной симптоматики, обструкции и признаков инфекции. Наличие обструкции требует дренирования чашечно-лоханочной системы, а инфекция мочевых путей — назначения антибактериальной терапии, причем ее целесообразно сочетать с цитратной терапией (например, препаратом Блемарен®).

При наличии инфицированных камней обязательно нужно добиться дезинтеграции камня и эрадикации патогенного микроорганизма. Только при достижении этих

двух целей можно снизить риск рецидива МКБ и потери функции почек. При наличии мочевого камня эрадикация инфекции становится практически невыполнимой задачей, т. к. системно назначаемые антибактериальные препараты не могут проникнуть внутрь конкрементов, содержащих бактерии. После достижения статуса stone free необходимо проводить профилактику рецидивов инфекции мочевыводящих путей.

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Антибактериальная терапия направлена на устранение микробного агента, вызывающего инфекцию мочевых путей. Эрадикация микроорганизма в контексте лечения уратного уролитиаза не столь критична, как при струвитных инфекционных камнях, т. к. здесь жизнедеятельность микробов не является основным причинным фактором камнеобразования. Тем не менее инфекции мочевых путей у пациентов с уратным нефролитиазом тоже требуют особого внимания, т. к. способствуют развитию гипоцитратурии и могут приводить к жизнеугрожающим осложнениям в условиях внезапно развивающейся обструкции: обструктивный пиелонефрит представляет собой принципиально иной патологический процесс и характеризуется другим подходом к лечению [11]. Исследования *in vitro* демонстрируют, что кристаллы, формирующие конкременты, могут растворяться при помещении в обработанную стерильную мочу [12]. В классических исследованиях *in vivo* наблюдалось частичное растворение инфекционных камней после назначения антибактериальной терапии [13]. Однако добиться стерильного состояния мочи при МКБ бывает очень трудно, учитывая возможность формирования биопленок и барьерную защиту от антибиотиков, которую бактериям предоставляет неровная поверхность конкремента. Даже если на какое-то время удастся поддержать условную стерильность мочи, прекращение антибиотикотерапии приводит к быстрому реинфицированию мочи. Долгосрочная супрессивная антибактериальная терапия недопустима, т. к. она в конце концов может привести к колонизации мочевыводящих путей вирулентными полирезистентными микроорганизмами. Поэтому оптимальной тактикой здесь является терапия симптоматических инфекций мочевых путей с помощью коротких курсов антибактериальных препаратов, пока не удастся избавиться от конкремента с помощью цитратной терапии или оперативного вмешательства. Возможно однократное применение фосфомицина в дозе 3 г при симптоматических проявлениях инфекции (например, препарат **Фосфомицин Эспарма**).

Большинство антибактериальных препаратов, применяемых по поводу инфекций мочевых путей, снижают свою активность при кислой реакции среды. Вопреки существующему мнению о том, что pH менее 5,0 замедляет рост бактерий, компенсируя частичную потерю активности антибиотиков, исследования *in vitro* демонстрируют, что такой эффект наблюдается лишь в отношении *Enterococcus faecalis* [14]. Большинство препаратов с уроантисептическими свойствами повышают свою эффективность в щелочной среде [15]. Учитывая то, что для поддержания оптимальной активности антибиотиков в моче необходимо регулировать кислотность среды, можно предположить наличие синергизма между ними и цитратными смесями, применяющимися при уратном нефролитиазе.

Проблема резистентности к антибиотикам вызывает все большее беспокойство во врачебном сообществе. При отсутствии новых перспективных молекул с антибактериальной активностью обращают на себя внимание антибиотики, к которым по какой-либо причине сохраняется или возвращается чувствительность. Уникальным препаратом из этой группы является фосфомицин, в отношении которого сообщается об активности даже против некоторых полирезистентных штаммов возбудителей инфекций мочевых путей [16]. Фосфомицин обладает ценной способностью проникать в биопленки: в нескольких экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что он не только обеспечивал эрадикацию микробов в биопленках, но и вызывал необратимые модификации их структуры. В частности, этот эффект наблюдался в инициальных и зрелых биопленках, образованных *Escherichia coli*, и усиливался в присутствии N-ацетилцистеина [17]. Это важно в контексте обсуждаемой проблемы, т. к. патогенные микроорганизмы способны формировать биопленки на поверхности мочевых конкрементов.

Растительные препараты, в т. ч. так называемые средства с минимальной антибактериальной активностью, демонстрируют положительный эффект при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и некоторых видах уролитиаза, но их действия явно недостаточно в рассматриваемой ситуации [18]. Здесь следует упомянуть о применении экстрактов клюквы, которые, как постулируется, могут приводить к снижению частоты рецидивирования мочевой инфекции. Однако клюква содержит большое количество оксалатов, поэтому бесконтрольное употребление таких добавок и пищевых продуктов, содержащих клюкву, может повысить уровень оксалатов в моче в среднем на 43% [19].

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕД ИНВАЗИВНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ

В отличие от струвитных камней, на уратные камни эффективно воздействует консервативная терапия. Тем не менее у пациентов с такими камнями сохраняют свою актуальность дистанционная ударно-волновая литотрипсия и малоинвазивные методы дезинтеграции конкрементов. В том случае, когда уратный уролитиаз сочетается с инфекцией мочевых путей, остро встает вопрос о предоперационной антибактериальной терапии для санации мочи. С учетом высоких рисков инфекционно-воспалительных осложнений, при отсутствии явных признаков инфекции перед вмешательством проводится антибиотикопрофилактика. Фрагментация инфицированных камней может приводить к высвобождению микробных тел в мочу, которая до операции считалась стерильной. После этого возможна системная абсорбция эндотоксинов бактериальной стенки с неблагоприятными последствиями. Микротравма и повреждение капиллярного русла почечной паренхимы в ходе дистанционной литотрипсии позволяют высвобожденным бактериям попасть напрямую в системный кровоток [20]. В связи с этим данный метод лечения МКБ не рекомендуется применять при риске развития обструкции и положительном результате посева мочи, хотя последний не является абсолютно чувствительным в этом отношении, что уже обсуждалось выше.

Противомикробные препараты играют важную роль в подготовке пациентов к инвазивным вмешательствам. Дооперационная и периоперационная антибиотикотерапия обязательна для пациентов с признаками инфекции моче-

выводящих путей, т. к. позволяет предотвратить развитие септических осложнений, ассоциированных с хирургическим вмешательством. К сожалению, результаты дооперационного посева мочи не всегда способны показать, какой организм может присутствовать в конкременте [21]. Поэтому лечение инфекции мочевыводящих путей у пациентов, готовящихся к оперативному лечению уролитиаза, хотя и должно быть основано на результатах антибиотикограммы, по возможности должно включать препараты широкого спектра действия. Начинать терапию следует за 1–2 нед. до планового оперативного вмешательства. Подчеркнем, что при отсутствии признаков инфекции мочевых путей такая терапия не показана, а антибактериальные препараты назначаются в стандартном режиме антибиотикопрофилактики.

Таким образом, даже у пациентов с подтвержденным отсутствием бактериурии может наблюдаться бактериемия и эндотоксемия после эндоурологических процедур, направленных на дезинтеграцию и экстракцию камня [22]. После достижения статуса stone free может потребоваться дальнейшая антибиотикотерапия для поддержания стерильности мочи.

Популярным режимом антибиотикопрофилактики становится прием 2 доз фосфомицина трометамола по 3 г (например, Фосфомицин Эспарма). Этот режим характеризуется высокой эффективностью и сравнительно низкой стоимостью. Qiao et al. оценили применение фосфомицина за 2–4 ч и на утро после контактной литотрипсии и наблюдали лишь 1 случай бессимптомной бактериурии в своей выборке из 101 пациента в рабочей группе [23].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭЛИМИНАЦИИ КОНКРЕМЕНТА

После полной дезинтеграции и элиминации конкремента требуется контроль за состоянием пациента и меры по метафилактике. Необходимо выявление биохимических факторов риска формирования конкрементов, в основе которого лежит анализ суточной мочи. Пациентам, которым было проведено лечение уратного нефролитиаза, следует давать рекомендации по поддержанию pH мочи в заданном диапазоне с помощью подщелачивающих агентов (Блемарен®). При подтверждении гиперурикозурии и/или гиперурикемии нужно назначать аллопуринол и давать диетологические рекомендации, направленные на снижение образования мочевой кислоты в организме. Критически важна своевременная и адекватная терапия инфекций мочевыводящих путей, а также профилактика рецидивирующих инфекций, чтобы избежать формирования практически нерастворимых камней из урата аммония [24].

Подчеркнем, что все компоненты метафилактики уратного уролитиаза одинаково важны. Нельзя проводить длительную терапию аллопуринолом и надеяться на избавление от МКБ, ориентируясь на стабильно низкий уровень мочевой кислоты в крови и моче. Ингибирующее влияние аллопуринола на ксантиноксидазу может привести к ложному биохимическому улучшению, которое сопровождается накоплением в организме ксантина и развитием ксантинурии [25]. Ксантин в большей степени растворим, чем мочевая кислота, но при высокой концентрации также образует конкременты вместе с оксипуринолом — продуктом метаболизма аллопуринола. Поэтому важно доносить до пациента информацию о том, что ключевыми элементами метафилактики являются адекватный питьевой режим, применение цитратных смесей и, при необходимости,

диета. Правильное соблюдение этих принципов снижает риск образования как уратных, так и ксантиновых камней. Данные российских исследователей указывают на возможную положительную роль официальных фитотерапевтических препаратов в реабилитации пациентов после эндоурологических вмешательств по поводу МКБ [26, 27].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка Л., 45 лет.

Диагноз: МКБ, конкремент правой почки; хронический рецидивирующий цистит, вне обострения.

На момент первичного обращения пациентка жалоб не предъявляла. В анамнезе — хронический рецидивирующий цистит (до 2–3 обострений в год), по поводу чего самостоятельно принимала амоксициллин с клавулановой кислотой, ципрофлоксацин, левофлоксацин.

В ходе профилактического ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен конкремент среднего бокала правой почки. При компьютерной томографии (КТ) установлено, что размер камня составляет 11×10 мм, плотность — 618 НУ; признаков нарушения уродинамики не выявлено. В общем анализе мочи — лейкоцитурия (4–6–8 лейкоцитов в поле зрения), pH=5,2; роста флоры в значимом титре при бактериологическом исследовании нет. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови — 401 мкмоль/л. Биохимический анализ суточной мочи подтвердил гиперурикозурию.

В ходе беседы с пациенткой сделан выбор в пользу цитратной терапии. Назначен Блемарен® на длительный срок под контролем pH-метрии, рекомендован питьевой режим с употреблением 2,5–3,0 л воды на протяжении суток.

Через 2 мес. пациентка обратилась повторно с жалобами на учащенное мочеиспускание с резью, слабую ноющую боль в поясничной области, субфебрильную температуру тела (до 37,5 °С) по вечерам на протяжении 2 сут. При УЗИ паренхима правой почки не изменена, дилатации полостей нет; визуализируется несколько гиперэхогенных образований до 5 мм в диаметре. В общем анализе мочи: лейкоцитурия до 15–20 клеток в поле зрения, эритроцитурия до 5–6 в поле зрения. Диагностирован острый цистит. Эмпирически назначен Фосфомицин Эспарма 3 г однократно. На следующие сутки пациентка отметила положительный эффект. Бактериологическое исследование образца мочи выявило кишечную палочку в титре 1 000 000 КОЕ/мл, резистентную к фторхинолонам, амоксициллину и большинству цефалоспоринов. Рекомендовано продолжить цитратную терапию с УЗИ и лабораторным контролем через 1 мес.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент У., 27 лет.

Диагноз: МКБ, конкремент правого мочеточника, конкремент левой почки.

Пациент обратился с жалобами на интенсивную боль в поясничной области справа с иррадиацией в яичко. По данным физикального, лабораторного исследования и УЗИ подтверждена МКБ. В общем анализе мочи: эритроцитурия до 40–50 клеток в поле зрения, лейкоцитурия до 5–6 клеток в поле зрения. На обзорной урограмме теней, подозрительных на конкременты, не обнаружено. Приступ почечной колики купирован с помощью внутримышечной инъекции кеторолака. Назначен тамсулозин в дозе 400 мкг/сут, рекомендовано соблюдать питьевой режим до 3,0 л воды в сутки.

На следующий день выполнена КТ, при которой обнаружен конкремент средней трети правого мочеточника диаметром до 9 мм, плотностью 599 НУ, а также конкремент левой почки диаметром 7 мм, плотностью 386 НУ.

Решено выполнить контактную литотрипсию справа. Было получено согласие пациента. За 4 ч до вмешательства пациент принял 3 г препарата Фосфомицин Эспарма внутрь. Проведена пневматическая уретеролитотрипсия, фрагменты конкремента эвакуированы с помощью корзины для захвата камней. Установлен мочеточниковый стент.

Послеоперационный период протекал спокойно. Через 24 ч после контактной литотрипсии пациент принял еще 3 г препарата Фосфомицин Эспарма.

При выписке пациенту с оставшимся интактным конкрементом левой почки рекомендован прием препарата Блемарен® с учетом рН мочи, биохимический анализ суточной мочи, регулярное проведение УЗИ и лабораторного контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробы присутствуют в значительной доле неструвитных камней, независимо от того, есть у пациента симптоматическая инфекция мочевых путей или нет. С учетом ограниченной роли бактериологического исследования мочи в определении того, инфицирован конкремент или нет, все пациенты с уролитиазом нуждаются

в антибиотикопрофилактике перед инвазивными вмешательствами, направленными на дезинтеграцию камня. Пациентам с уролитиазом и активными инфекциями мочевых путей необходимо активное лечение с целью санации мочевого тракта и ликвидации конкремента. Решить эти задачи по отдельности нельзя. Комбинация фосфомицина трометамола (Фосфомицин Эспарма) и цитратных смесей (Блемарен®) хорошо зарекомендовала себя при инфекциях мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза.

Литература

1. Tavichakontrakool R., Prasongwattana V., Sungkeeree S. et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4125–4130.
2. De Cogain M.R., Lieske J.C., Vritska T.J. et al. Secondarily infected non-struvite urolithiasis: a prospective evaluation. *Urology*. 2014;84(6):1295–1300.
3. Шатылко Т.В., Попков В.М., Королёв А.Ю., Трошановский К.В. Предикторы выявления уретеролитиаза у пациентов отделения экстренного приема. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2019;42(1):107–116. [Shatylo T.V., Popkov V.M., Korolev A. Yu., Troshanovskiy K.V. Predictors of ureterolithiasis in emergency department patients. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2019;42(1):107–116 (in Russ.)].
4. Clayman R.V. Incidence of urinary tract infection in patients without bacteriuria undergoing SWL: comparison of stone types. *J Urol*. 1999;161:727–728.
5. Segura J.W. Staghorn calculi. *Urol Clin North Am*. 1997;24:71.

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

Анализ психологических нарушений у больных местно-распространенным раком предстательной железы

Академик РАН В.А. Солодкий, профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. А.Д. Цыбульский, к.м.н. А.Г. Дзидзария, к.м.н. Р.А. Гафанов, А.С. Пчелинцев

ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку степени выраженности психологических изменений у больных местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ) на фоне лечения.

Материал и методы: больные местно-распространенным РПЖ, находящиеся на лечении в ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России, были распределены на 2 группы: 1-я группа — 58 пациентов, получивших лечение в объеме стандартного 6-польного фотонного облучения, 2-я группа — 49 пациентов, получивших лечение в объеме СЛТ (брахитерапия с последующей фотонной лучевой терапией). Психопатологические нарушения определялись с помощью самостоятельного заполнения пациентами опросника-самоотчета AMS (опросник симптомов старения мужчины — *Aging Males' Symptoms*) до и после проведенного комплексного лечения (на 3, 6, 12 мес.).

Результаты исследования: при поступлении в клинику количество пациентов с симптомами раздражительности и депрессии достигало 50%. Еще чаще (75% случаев) отмечалась нервозность (тревожность). Через 3 мес. после проведения комплексного лечения психопатологические симптомы возросли в обеих группах: нервозность отмечалась у 79,3% и 55,1%, симптомы депрессии — у 58,6% и 48,9% в 1-й и 2-й группах соответственно. Спустя 6 мес. после лечения раздражительность была одинаковой в обеих группах, нервозность (55,2%) и тревожность (32,7% и 18,4%) встречались чаще в 1-й группе, чем во 2-й, симптомы депрессии отмечались в 1-й группе у 50% мужчин, во 2-й группе — у 32,6%. Спустя 12 мес. симптомы нервозности, тревожности и депрессии встречались достоверно чаще в 1-й группе больных в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$).

Заключение: выявлено, что наиболее часто встречались тревожно-депрессивные расстройства в 1-й группе, что связано с большим количеством осложнений после окончания лечения, по сравнению со 2-й группой.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, депрессия, тревожность, нервозность, психологические расстройства. **Для цитирования:** Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Анализ психологических нарушений у больных местно-распространенным раком предстательной железы. *РМЖ*. 2019;2:52–55.

ABSTRACT

Analysis of psychological disorders in patients with localized prostate cancer

V.A. Solodkii, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybul'skiy, A.G. Dzizaria, R.A. Gafanov, A.S. Pchelintsev

Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Moscow

Aim: to assess the degree of psychological changes in patients with localized prostate cancer (PC) against the background of treatment.**Patients and Methods:** patients with localized PC who are under treatment in the Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine were divided into 2 groups. The 1st group — 58 patients with localized PC who received treatment in the volume of standard 6-field photon irradiation. The 2nd group — 49 patients with localized PC who received SLT treatment (brachytherapy followed by photon radiation therapy). Psychopathological abnormalities were determined by independent completion of the AMS self-report questionnaire (Aging Males' Symptoms) by the patients before and after the complex treatment (in 3, 6, 12 months).**Results:** the number of patients with symptoms of irritability and depression reached 50% on admission to the clinic. Nervousness (anxiety) was even more frequent (75% of cases). After 3 months of complex treatment psychopathological symptoms increased in both groups: nervousness 79.3% and 55.1%, symptoms of depression 58.6% and 48.9% in the 1st and 2nd groups respectively. After 6 months of treatment, irritability was the same in both groups, nervousness (55.2%) and anxiety (32.7% and 18.4%) were more frequent in 1st group than in 2nd group, symptoms of depression were observed in 1st group in 50% of men, in 2nd group in 32.6%. After 12 months the symptoms of nervousness, anxiety and depression were observed more often in the 1 group of patients during the whole period of observation ($p < 0.05$).**Conclusion:** it was found that anxiety-depression disorders were most frequent in 1st group, which is associated with a greater number of complications in the post-treatment period compared to 2nd group.**Keywords:** prostate cancer, brachytherapy, depression, anxiety, nervousness, psychological disorders.**For citation:** Solodkii V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. et al. Analysis of psychological disorders in patients with localized prostate cancer. *RMJ*. 2019;2:52–55.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе представляется важным при изучении качества жизни (КЖ) больных оценивать не только степень сохранности их физических функций и способность к активности, но социально-психологические аспекты КЖ. В настоящее время в системе здравоохранения специальные учреждения, оказывающие помощь онкологическим больным, по ряду причин не способны осуществлять комплексную реабилитацию.

Одной из важных психологических проблем в онкологической клинике является проблема реакции личности на болезнь. От учета этих реакций во многом зависит общий успех лечения. Вместе с тем существует достаточно глубокий разрыв между современными, постоянно усложняющимися методами специального лечения, поставленными на строго научную основу, и уровнем знаний практикующих врачей об особенностях психического состояния онкологических больных. Такой разрыв оказывает влияние на характер, течение, эффективность лечения, на психическую активность больных, возможности их социально-трудовой реабилитации и в конечном итоге на продолжительность их жизни [1].

Онкологические заболевания приводят не только к функциональным и органическим нарушениям. Их особенностью, очень важной для восстановительного лечения, является то, что они ставят перед больным сложные психологические проблемы. Диагноз «рак» или даже просто госпитализация в онкологическую клинику являются сильнейшей психологической травмой. Онкологическое заболевание следует рассматривать как человека, находящегося в серьезной стрессовой ситуации. Длительное тяжелое соматическое заболевание, госпитализация, отрыв от привычного окружения, потеря социального статуса, возможность калечащей операции, приводящей к инвалидности, угроза смерти — все это разрушает при-

вычные стереотипы поведения, выработанные в течение всей жизни, изменяют систему ценностей и эталонов, существенно перестраивая личность больного, и ставят его перед проблемой адаптации к новым условиям жизни. Хотя значимость подобных вопросов и ясна, необходимо еще много усилий, чтобы врачи осознали, что вопрос о том, какую жизнь больной будет вести после лечения, не менее важен, чем то, каковы будут результаты самого лечения [1, 2].

В Российском научном центре рентгенодиагностики при изучении проблемы влияния комплексного лечения на качество жизни больных местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ) одна из поставленных задач заключалась в определении влияния основного заболевания на частоту и выраженность психоэмоциональных нарушений.

При лечении местно-распространенного РПЖ, при котором опухоль прорастает за пределы капсулы железы, предпочтение отдается комплексной терапии, которая предусматривает методы лучевого воздействия в сочетании с гормонотерапией. Существуют две общепризнанные методики лучевой терапии: дистанционная лучевая терапия и сочетанная лучевая терапия (СЛТ) — брахитерапия с дистанционной лучевой терапией.

Следствием лучевой терапии являются постлучевые циститы, ректиты, имеющие соответствующую симптоматику в виде дизурических явлений, запоров. От 30 до 60% пациентов лишаются потенции. Недержание мочи, стриктура уретры встречаются у 5–10% мужчин. Кроме того, возможны ректальные кровотечения и гематурия, ректоретральные, ректовезикальные свищи, нарушения мочеиспускания.

Лучевая терапия нередко вызывает повышенную утомляемость, которая может усиливаться в процессе облучения. Важно знать о том, что облучение может сопровождаться эмоциональными нарушениями в виде сниженного

настроения, тревоги, раздражительности, страхов, чувства одиночества и безнадежности [3, 4]. Эти явления временные и проходят самостоятельно, однако в некоторых случаях может потребоваться врачебная или психологическая помощь.

Цель исследования: провести оценку степени выраженности психологических изменений у больных местно-распространенным РПЖ на фоне лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Больные местно-распространенным РПЖ, находящиеся на лечении в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, были распределены на 2 группы: 1-я группа — 58 пациентов, получивших лечение в объеме стандартного 6-польного фотонного облучения с уровнем очаговых доз на весь объем малого таза и локальными дозами в диапазоне 68–72 Гр; 2-я группа — 49 пациентов, получивших лечение в объеме СЛТ (брахитерапия суммарной очаговой дозой (СОД) 110 Гр, с последующей фотонной лучевой терапией СОД 44–46 Гр).

Психопатологические нарушения определялись с помощью самостоятельного заполнения пациентами опросника-самоотчета AMS (Опросник симптомов старения мужчины — Aging Males' Symptoms). Для оценки динамики изменения психологических нарушений в 1-й и 2-й группах до и после комплексного лечения все пациенты заполняли самоопросники AMS на 3, 6, 12 мес. после проведенного комплексного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Психопатологические нарушения определены у больных, поступивших без какого-либо лечения. Многие больные при поступлении не знали своего диагноза. Больные, которые обследовались ретроспективно, не могли четко определить свое психологическое состояние непосредственно в дооперационном периоде и поэтому не были включены в таблицу 1.

Как видно из таблицы 1, у пациентов наиболее часто встречались нервозность и депрессивная симптоматика. Тревожные и депрессивные реакции являются самыми распространенными эмоциональными реакциями на стрессовые события, разочарования и утраты в жизни. Неудивительно поэтому, что они часто встречаются вместе, хотя в феноменологическом и филогенетическом отношениях

представляют собой совершенно разные явления. Тревога отражает состояние повышенной готовности организма к быстрому ответу на возможные внешние стрессовые факторы; депрессия — состояние подавленности, угнетения, часто вследствие осознания безвыходности ситуации, разочарования в жизни. Нередко депрессия развивается вторично, после длительного состояния тревоги, когда адаптационные резервы человека исчерпываются и наступает состояние декомпенсации. Психические реакции на стрессовые события и расстройства невротического уровня, развивающиеся в ответ на длительно сохраняющуюся стрессовую ситуацию, следует отличать от более тяжелых психопатологических расстройств, таких как, например, рекуррентная депрессия, паническое расстройство и т. д. При развитии хронических заболеваний рецидивирующего характера у пациентов, как правило, развиваются нарушения в виде тревожно-депрессивных реакций и расстройств невротического круга, которые проявляются сниженным, угнетенным настроением, чувством постоянного беспокойства, напряжения. В исследованиях было показано, что тревожно-депрессивные расстройства как пограничная психическая патология большей частью наблюдаются в общемедицинской практике, где распознаются далеко не всегда [4–7]. Кроме того, тревога и депрессия принимают участие в патогенезе многих соматических расстройств (например, гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, бронхиальной астмы и др.) и оказывают существенное влияние на эффективность лечения и прогноз заболевания [6, 8].

Выраженность психологических симптомов у больных при поступлении в стационар представлена на рисунке 1.

Анализ психологических нарушений у больных при поступлении в клинику показал, что количество пациентов с симптомами раздражительности и депрессии достигало 50%. Еще чаще (75% случаев) отмечалась нервозность (тревожность) — внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство.

Динамика изменения психологических нарушений в 1-й и 2-й группах через 3, 6 и 12 мес. после комплексного лечения представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что после проведения комплексного лечения выраженность психопатологических симптомов возросла в обеих группах. Это связано с агрессивно-

Таблица 1. Психологические нарушения у больных при поступлении (n=62)

Симптом	Количество больных (%)
Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам)	28 (45,16%)
Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	47 (75,8%)
Тревожность (чувство тревоги, приступы паники)	18 (29,03%)
Симптомы депрессии (чувство подавленности, грусти, тоски, слезливость, уныние, апатия, ангедония, эмоциональная лабильность, чувство бесполезности)	34 (54,83%)
Опущенность, ощущение «дошел до ручки»	5 (8,06%)

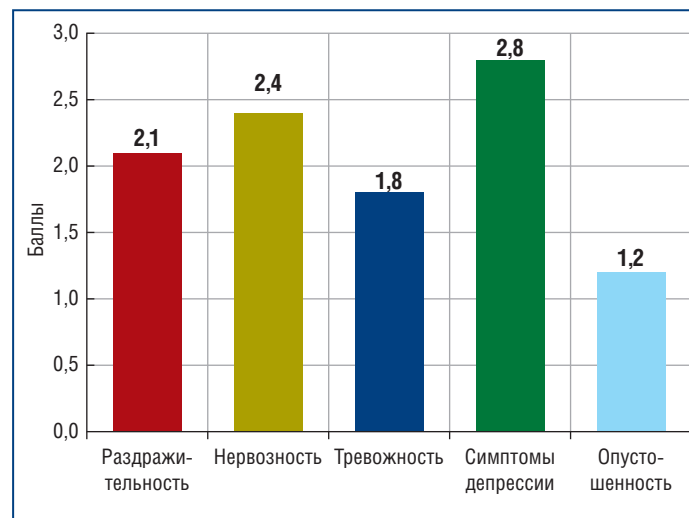


Рис. 1. Выраженность психологических симптомов у больных при поступлении (n=62)

Таблица 2. Психологические нарушения у больных после лечения в группах через 3, 6 и 12 мес. (n=107)

Симптом	3 мес.			6 мес.			12 мес.		
	1-я группа, %	2-я группа, %	P	1-я группа, %	2-я группа, %	P	1-я группа, %	2-я группа, %	P
Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам)	51,7	42,8	0,36	29,3	28,5	0,91	20,6	20,4	0,971
Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	79,3	55,1	0,007	55,2	44,8	0,289	51,7	32,6	0,047
Тревожность (чувство тревоги, приступы паники)	36,2	24,4	0,191	32,7	18,4	0,041	31,03	14,2	0,041
Симптомы депрессии (чувство подавленности, грусти, тоски, слезливость, уныние, апатия, ангедония, эмоциональная лабильность, чувство бесполезности)	58,6	48,9	0,318	50	32,6	0,052	43,1	22,5	0,024
Опущенность, ощущение «дошел до ручки»	5,2	–	0,106	–	–	–	–	–	–

стью лучевого лечения, возникновением ранних лучевых осложнений и неуверенностью больных в радикальности проведенного лечения.

При количественной оценке симптомов психологических нарушений спустя 6 мес. после комплексного лечения отмечено, что раздражительность была одинаковой в обеих группах, нервозность встречалась чаще в 1-й группе (55,2%). Тревожность также чаще встречалась в 1-й группе, чем во 2-й — 32,7% и 18,4% соответственно ($p < 0,05$). Симптомы депрессии отмечались в 1-й группе у 50% мужчин, во 2-й группе — у 32,6% ($p = 0,052$). Таким образом, психологические симптомы в виде раздражительности и нервозности в период 6 мес. после комплексного лечения достоверно не отличались в обеих группах. Однако тревожно-депрессивный синдром диагностирован достоверно чаще в 1-й группе больных ($p < 0,05$).

Спустя 12 мес. после комплексного лечения нами была проведена количественная оценка, отражающая встречаемость психологических нарушений у больных в обеих группах после лечения осложненной комплексной терапией (табл. 2). После оценки психопатологических нарушений отмечено, что в 1-й и 2-й группах симптомы раздражительности достоверно не отличались и составляли 20,6% и 20,4% соответственно. Симптомы нервозности, тревожности и депрессии встречались достоверно чаще в 1-й группе больных в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Такие различия встречаемости психопатологических нарушений в группах в определенной мере обусловлены спектром лучевых осложнений после комплексного лечения и их относительно скудной динамикой на фоне консервативной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем у половины онкологических больных еще при поступлении в онкологический стационар встречаются психопатологические нарушения различной степени выраженности. В дальнейшем у больных мест-

но-распространенным РПЖ после лучевого лечения отмечается снижение качества жизни за счет возникновения ранних и поздних лучевых изменений мочеполовой системы и ректосигмоидного отдела толстой кишки, что, в свою очередь, усугубляет психоэмоциональное состояние больных, приводя к тяжелым психопатологическим нарушениям, ухудшая течение различных сопутствующих заболеваний.

Врачам общей клинической практики необходимо обратить внимание на проблему психического состояния онкологических больных после радикального лечения. Реабилитация таких больных должна включать в себя не только комплекс мероприятий, направленных на устранение функциональных изменений, но и консультации клинических психологов с целью выявления и своевременной коррекции психических и психосоматических нарушений.

Литература

1. Смудевич А.Б. Депрессия в общемедицинской практике. М.: Берез; 2000. [Smulevich A.B. Depression in general medical practice. M.: Berez; 2000 (in Russ.).]
2. Cohen-Cole S.A., Stoudemire A. Major depression and physical illness. Special considerations in diagnosis and biologic treatment. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2007;10(3):1-17.
3. Klein D.F. The treatment of atypical depression. *Eur. Psychiat.* 1993;8(5):251-255.
4. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. РМЖ. 2002;25(144):1187-1191 [Krasnov V.N. Psychiatric disorders in general medical practice. *RMJ.* 2002; 25 (144):1187-1191 (in Russ.).]
5. Органов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смудевич А.Б. и др. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология.* 2004;1:48-55 [Organov R.G., Ol'binskaya L.I., Smulevich A.B. et al. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. Results of the COMPASS program. *Cardiology.* 2004;1:48-55 (in Russ.).]
6. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. [Smulevich A.B. Depression with somatic and mental illness. M.: Medical Information Agency; 2003 (in Russ.).]
7. Lodo A., Campos R. Managing the psychiatry/primary care interface. In: *Depression and Physical Illness.* Eds. Robertson M., Katona C. Chichester, John Wiley and Sons, 1997.
8. Koenig H.G., Meador K.G., Shelp F. et al. Major depressive disorder in hospitalized medically ill patients: an examination of young and elderly male veterans. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991;39(9):881-890.

Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря

К.м.н. А.Г. Дзидзария, профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. С.В. Фастовец, к.м.н. И.Б. Кравцов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее часто встречающихся видов злокачественных заболеваний в структуре онкологической заболеваемости. Длительное время в связи с плохим пониманием корреляций между молекулярными и клиническими особенностями РМП лечение этой патологии было малоуспешным. Полученные данные свидетельствуют о том, что РМП включает в себя группу молекулярно-гетерогенных подтипов, которые отличаются многообразными терапевтическими ответами на различные варианты лечения. В последнее время удалось установить тесную связь между молекулярными подтипами РМП и его клинико-патологическими особенностями, что позволило разработать варианты терапевтических стратегий. В этом обзоре обобщается современное понимание молекулярной патологии РМП, включая его молекулярные биомаркеры и подтипы, которые были успешно идентифицированы с использованием высоких технологий; обсуждаются вопросы персонализации лечения пациентов с определенными молекулярными подтипами РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, экспрессия гена, мутация, APOBEC, молекулярно-патологическая эпидемиология, прецизионная медицина, Атлас ракового генома (TCGA), уроплакин, уротелиальная карцинома.

Для цитирования: Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ. 2019;2:56–60.

ABSTRACT

Current issues in molecular diagnostics of bladder cancer

A.G. Dzidzaria, A.Yu. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Fastovets, I.B. Kravtsov

Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Moscow

Bladder cancer is one of the most common tumors in the structure of cancer incidence. For a long time, due to poor understanding of the correlations between its molecular and clinical features, there has been little success in treatment of this pathology. The data obtained showed that bladder cancer includes a group of molecular-heterogeneous subtypes, which, in the course of various treatment options, possessed diverse therapeutic responses. Recently, due to the close connection between the molecular subtypes of bladder cancer and clinical and pathological features, specific therapeutic strategies have been proposed. This review summarizes the current understanding of the molecular pathology of bladder cancer, including its molecular biomarkers and molecular subtypes, which have been successfully identified using high technology. Progress in understanding the personalization of treatment of specific molecular subtypes is also discussed.

Keywords: bladder cancer, gene expression, mutation, APOBEC, molecular pathological epidemiology, precision medicine, the cancer genome atlas (TCGA), uroplakin, urothelial carcinoma.

For citation: Dzidzaria A.G., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Current issues in molecular diagnostics of bladder cancer. RMJ. 2019;2:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей во всем мире, ежегодно диагностируется около 400 тыс. новых случаев заболевания [1]. Частота заболеваемости у мужчин в 3–4 раза выше, чем у женщин. На момент постановки диагноза пациенты обычно находятся в возрасте от 65 до 70 лет. Основными факторами риска РМП являются воздействие окружающей среды, профессиональное влияние канцерогенов, курение [1, 2]. Приблизительно у 70–80% пациентов с впервые диагностированным РМП выявляются немышечно-инвазивные формы рака мочевого пузыря (НМИРМП), такие как неинвазивная папиллярная опухоль (pTa) (рис. 1А), карцинома *in situ* (CIS; pTis) (рис. 1В) или ранняя инвазивная опухоль (без мышеч-

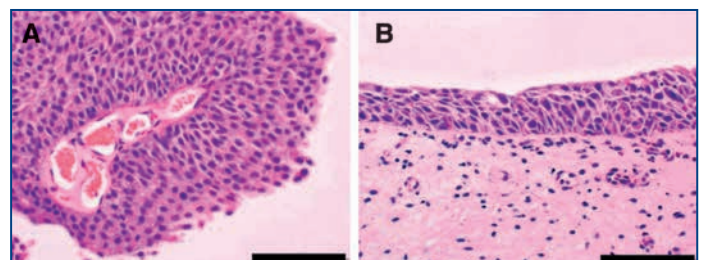


Рис. 1. Морфология неинвазивного рака мочевого пузыря (окрашивание гематоксилином и эозином).

А – неинвазивная папиллярная опухоль (pTa); **В** – карцинома *in situ* (CIS; pTis)

ной инвазии, pT1). Эти опухоли рецидивируют в 50–70% случаев, причем только в 10–20% случаев прогрессируют до мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) [3–5]. Накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что РМП представляет собой группу молекулярно-гетерогенных заболеваний [6–23]. Более глубокое понимание молекулярной патологии РМП привело к идентификации его специфических молекулярных подтипов. В этой статье содержится краткий обзор современного понимания молекулярной патологии РМП, обсуждаются вопросы потенциальной терапии пациентов с определенными молекулярными подтипами РМП.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ПУТИ

Данные о молекулярных биомаркерах и путях, связанных с РМП, позволяют получить представление о его биологической гетерогенности и выявить конкретные подтипы, которые могут быть использованы для прогнозирования клинических исходов, и реакции на персонализированную терапию.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР

Клетки РМП обычно содержат хромосомные aberrации, которые характеризуются анеуплоидией, делецией и амплификацией, затрагивающими почти все хромосомы [24, 25]. Делеция в 9-й хромосоме встречается не только при РМП, но и при уротелиальной гиперплазии и дисплазии, что указывает на то, что данная делеция происходит на самых ранних стадиях опухолевого генеза [26, 27].

Согласно Атласу ракового генома (TCGA) для МИРМП характерна высокая общая мутационная нагрузка, которая аналогична таковой при меланоме и немелкоклеточном раке легкого. Большинство мутаций, по-видимому, являются «пассажирскими» мутациями, без каких-либо функциональных последствий [13]. В большом количестве соматических мутаций преобладает переход C:G → T:A в контексте TrC-динуклеотидов, характерных для мутаций, вызванных семейством цитидиновых дезаминаз APOBEC [28], которые обычно подавляют распространение вирусов [6]. Повторяющиеся генетические перестройки включают в себя мутации в генах TP53, FGFR3, PIK3CA и RB1 [13]. Клетки РМП также часто содержат соматические промоторы (TERT-промотор), присутствие которых характерно для ранних стадий процесса канцерогенеза [5, 29, 30]. Удержание теломер действует как митотические часы, поэтому активация теломеразы, которая удлиняет теломеры на концах хромосом, имеет решающее значение для дальнейшего роста раковых клеток [31]. Когортное исследование генома МИРМП (TCGA) продемонстрировало взаимную исключительность изменений между парами CDKN2A и TP53, CDKN2A и RB1, TP53 и MDM2 и FGFR3 и RB1. Подобный анализ показал совпадение мутаций в генах TP53 и RB1 и генах FGFR3 и CDKN2A [13].

В Атласе ракового генома представлена всесторонняя молекулярная характеристика МИРМП [13]. Однако полученные результаты необходимо тщательно оценивать. По данным TCGA, достоверно показаны 58 мутированных генов и высокая частота появления нескольких генетических путей. Но с учетом гетерогенного характера МИРМП для получения полного каталога мутаций или путей, в т. ч. с низкой частотой встречаемости, необходимо изучение еще большего количества образцов [32]. Создание

полного каталога потенциальных генов-кандидатов, мутировавших у $\geq 2\%$ пациентов с МИРМП, потребует тысячи новых образцов, учитывая общую частоту мутаций этих видов рака [33]. Скорее всего, в ближайшем будущем, с учетом сокращения затрат на секвенирование, будет создан более полный каталог МИРМП [32]. Кроме того, почти ни одно из исследований не повторило данные TCGA [13]. Поэтому важно, чтобы эти результаты были подтверждены в исследованиях на других когортах. Более того, поскольку в исследовании TCGA [13] изучались образцы без проведенной химиотерапии, полученные результаты дают ограниченное представление об эволюции опухоли и механизмах приобретенной терапевтической резистентности, которую еще предстоит выяснить [34]. Дальнейшие исследования необходимы для создания более полного и точного молекулярного каталога МИРМП с целью разработки терапевтических стратегий.

FGFR3/RAS ПУТЬ

Путь FGFR3/RAS может быть активирован в опухоли мочевого пузыря при любой стадии, но преимущественно активен при низкой стадии НМИРМП. До 80% случаев НМИРМП активируется точечными мутациями в гене FGFR3. Это связано как с более высоким риском рецидива при неинвазивной папиллярной опухоли, так и с благоприятными клиническими исходами при опухолях pT1 [5, 6, 35–37]. Мутации в гене FGFR3 были идентифицированы только в 10–20% случаев при МИРМП. Мутированный FGFR3 активирует путь RAS-МАРК, что приводит к пролиферации клеток. Приблизительно в 10% случаев РМП содержатся мутации в генах RAS, такие как HRAS, KRAS и NRAS [38], которые не встречаются с мутациями FGFR3 [39]. Новые данные свидетельствуют о том, что определенный подтип опухолевых образований мочевого пузыря содержит повторяющиеся внутриклеточные слияния FGFR3-TACC3 [12, 40].

PIK3/AKT/MTOR ПУТЬ

Путь PIK3/AKT/MTOR регулирует важные этапы опухолевого генеза и прогрессирования опухоли. Этот путь активируется рецепторными тирозинкиназами, в т. ч. ERBB2, ERBB3 и FGFR3. Мутации PIK3CA, которые были идентифицированы в 22% случаев при МИРМП, чаще расположены в спиральном домене, чем в киназном домене, вероятно, из-за мутагенной активности APOBEC. Мутации PIK3CA также, по-видимому, связаны с благоприятными исходами у пациентов, которые подвергаются радикальной цистэктомии [41]. Известно, что ген ERBB2 мутируется или сверхэкспрессируется в подмножестве случаев при МИРМП [2, 12]. Мутации ERBB2 (12% случаев МИРМП) обычно встречаются во внеклеточном домене, вероятнее всего, из-за мутационной сигнатуры APOBEC [13]. Выделение или снижение экспрессии PTEN, который является отрицательным регулятором пути PIK3/AKT/MTOR, наблюдалось во многих случаях МИРМП, тогда как AKT1 и TSC1, которые также регулируют этот путь, не так часто подвержены мутациям [5].

TP53/RB1 ПУТЬ

Путь TP53/RB1 играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Мутация или делеция TP53 наблюдалась преимущественно в случаях CIS и МИРМП [5, 26, 42]. Инактивация RB1 также наблюдалась преимущественно

при МИРМП, часто с одновременными мутациями TP53 [7]. Согласно данным когорты TCGA [13] в 89% случаев МИРМП отмечается инактивированный путь клеточного цикла TP53, с мутациями TP53 — в 48%, усилением MDM2 — в 6%, избыточной экспрессией MDM2 — в 19% случаев. С другой стороны, в 17% случаев МИРМП выявляются мутации RB1. Также было обнаружено, что в CDKN2A (p16), который функционирует как отрицательный регулятор RB1-пути, мутация отмечается в 7%, а делеция — в 22% случаев.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Считается, что при РМП происходит быстрое распространение опухолевых клеток по слизистой оболочке, что приводит к мультифокальному и метакронному онкогенезу [5, 43, 44]. Эпителиальные клетки мочевого пузыря в пораженной зоне становятся злокачественными, подвергаются генетическим изменениям, которые приводят к канцерогенезу путем клональной эволюции [45]. РМП развивается либо через путь FGFR3/RAS, либо через путь TP53/RB1 [5, 25]. Делеция в 9-й хромосоме характерна для уротелиальной гиперплазии и дисплазии [26, 27, 46], и она развивается по обоим путям. Путь FGFR3/RAS позволяет опухолям прогрессировать от уротелиальной гиперплазии до неинвазивной папиллярной опухоли с высокой частотой рецидивов. Мутация FGFR3/HRAS часто возникает во время развития уротелиальной гиперплазии [2, 6, 25, 30, 47, 48]. При неинвазивной карциноме Ta часто выявляется мутация PIK3CA/STAG2 [2, 6, 25, 49], при этом происходит переход в инвазивную карциному Ta, которая может прогрессировать, чтобы перейти в стадию T1 после инактивации CDKN2A [2, 6, 13, 25, 50]. Путь TP53/RB1 позволяет опухолям прогрессировать от дисплазии до инвазивных опухолей через T_{is} [25]. Мутация TP53 часто возникает во время развития уротелиальной дисплазии [26], а потеря RB1 позволяет прогрессировать от уротелиальной гиперплазии в CIS [2, 6, 25, 51]. В повреждении слизистой мочевого пузыря с гиперплазией и дисплазией (гиперпластическое поражение с цитологической атипией) может также играть роль взаимодействие между двумя путями регуляции [2, 5, 6, 25].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

РМП является молекулярно- и клиничко-патологически гетерогенным заболеванием. Вследствие его гетерогенности применение молекулярно-целевых методов лечения и основанного на этом персонализированного подхода затруднительно. В последние годы было проведено исследование экспрессии всего генома и молекулярного профилирования с целью классификации РМП на внутренние подгруппы, которые связаны со специфическими молекулярными признаками, прогнозами и ответами на определенные методы лечения [7–14].

НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Комплексный транскрипционный анализ 460 случаев НМИРМП показал, что эти опухоли можно классифицировать на три геномных подтипа (классы 1–3), которые существенно отличаются по своим клиничко-патологическим особенностям, включая длительность безрецидивной

выживаемости [14]. Из 460 проанализированных опухолевых материалов 345 представляли собой pTa, 112 — pT1, 3 — CIS, 16 — МИРМП. У опухолей класса 1 (n=96) и класса 2 (n=235) была показана сигнатура экспрессии люминального гена, который включал экспрессию уроплакинов. Опухоли класса 1 в основном были неинвазивными папиллярными, прогноз — лучший среди трех классов. У опухолей класса 1 были самые высокие уровни экспрессии генов раннего клеточного цикла. Опухоли класса 2 содержали большее количество pT1 и имели худший прогноз среди трех классов. Опухоли класса 2, как было обнаружено, разделяли степень экспрессии генов с большинством одновременно исследованных тканей МИРМП. Они также имели высокий уровень экспрессии KRT20, который в значительной степени связан с CIS [52]. Кроме того, опухоли класса 2 характеризовались эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), который связан со стволовыми клетками и мутационными сигналами APOBEC и, как было установлено, содержит мутации в TP53 и ERCC2. При НМИРМП присутствие мутационной сигнатуры, связанной с APOBEC, характеризовалось плохим прогнозом. Опухоли класса 3 (n=129) проявляли экспрессию базальноподобного гена, которая включает экспрессию KRT5, KRT15 и CD44 [2, 4, 14].

МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Всесторонняя молекулярная характеристика МИРМП позволила классифицировать его на подтипы, связанные с конкретными клиничко-патологическими особенностями [6–13]. РМП подразделяется на два основных подтипа — люминальный и базальный, которые имеют сходство с внутренними подтипами рака молочной железы [53]. Исследования молекулярного профилирования дополнительно классифицировали РМП в зависимости от риска рецидива и прогрессирования, а также от ответа на лечение [7–13]. Lindgren et al. [10, 11] впервые выявили кератинизированный/базальный тип МИРМП, который был связан с плохим клиническим исходом. Choi et al. [9] продемонстрировали, что базальный тип МИРМП (рис. 2A) является агрессивным и реагирует на неоадьювантную химиотерапию. Он также характеризуется экспрессией белков CK5/6 (рис. 2B), CD44 (рис. 2C), TP63 (рис. 2D) и EGFR (рис. 2E), но не KRT20 или маркеров уротелиальной дифференцировки. Эти авторы также продемонстрировали, что люминальный тип МИРМП (рис. 3A) характеризуется мутациями FGFR3, экспрессией белка KRT20 (рис. 3B), маркерами уротелиальной дифференцировки (например, GATA3 (рис. 3C) и уроплакином (рис. 3D) и ERBB2 (рис. 3E)), но не белками CK5/6, CD44, TP63 или EGFR. Кроме того, они идентифицировали подтип МИРМП, ассоциированный с TP53, который устойчив к неоадьювантной химиотерапии [9]. В 2014 г. данные TCGA из 131 случая МИРМП были использованы для классификации РМП на четыре подтипа экспрессии (кластеры I–IV). Кластеры I и II обладают характеристиками люминального типа МИРМП, включая дифференцировку уротелиальной клетки и экспрессию GATA3 и FOXA1. Высокие уровни экспрессии белка семейства E-cadherin (CDH1) и miR-200 (ингибируют EMT) [54] также обнаружены в кластерах I и II. Кластер I (папиллярный подтип) характеризуется папиллярной морфологией, изменением FGFR3 и низкими уровнями экспрессии miR-99a-5p и miR-100-5p, которые снижают экспрессию FGFR3. Кластер III (базально-плоскоклеточный подтип) показывает особенности базального типа МИРМП, включая плоскоклеточ-

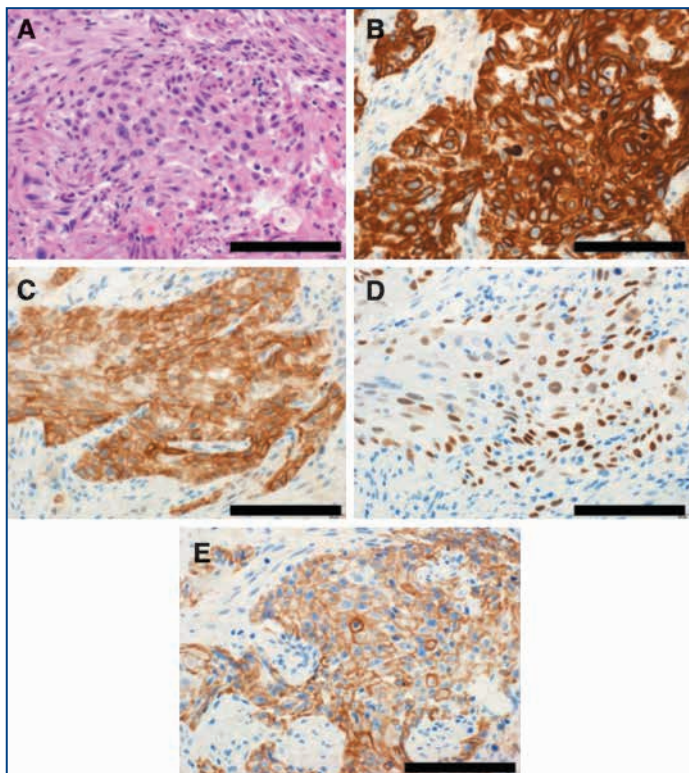


Рис. 2. А – базальный тип рака мочевого пузыря (окрашивание гематоксилином и эозином); В – иммуноокрашивание CK5/6 (цитоплазматическое, положительное); С – иммуноокрашивание CD44 (мембранное, положительное); D – иммуноокрашивание TP63 (ядерное, положительное); E – иммуноокрашивание EGFR (мембранное, положительное)

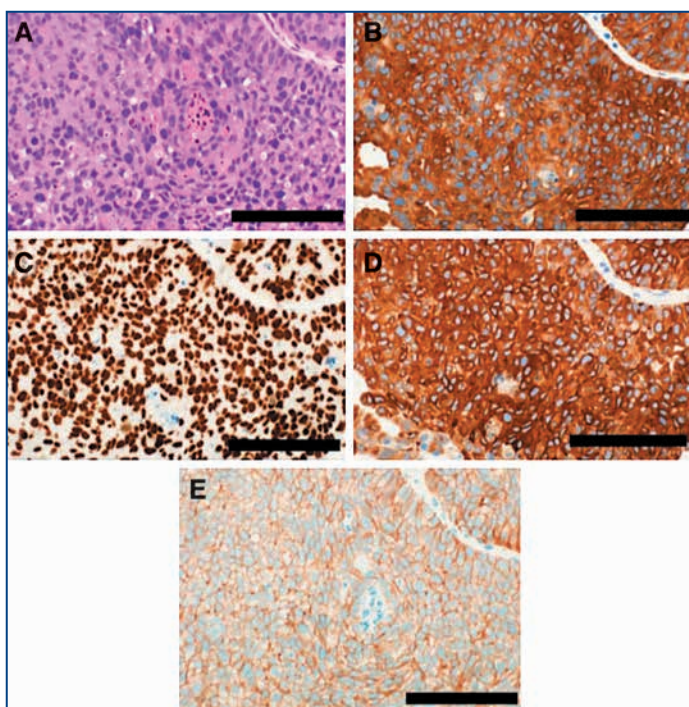


Рис. 3. А – люминальный тип рака мочевого пузыря (окрашивание гематоксилином и эозином); В – иммуноокрашивание KRT20 (цитоплазматическое, положительное); С – иммуноокрашивание GATA3 (ядерное, положительное); D – иммуноокрашивание уроплакином II (цитоплазматическое и мембранное, положительное); E – иммуноокрашивание ERBB2 (мембранное, положительное)

ную дифференцировку и обогащение функций экспрессии стволовых клеток. Класс IV, соответствующий подтипу EMT, характеризуется низкими уровнями E-cadherin и белков семейства miR-200. С точки зрения ответа на лечение TCGA-кластер II/TP53-подобный люминальный подтип очень чувствителен к ингибитору PD-L1 (CD274) атезолизумабу, но не к неoadъювантной химиотерапии [9, 12, 55]. Таким образом, пациентам с опухолями типа TCGA-кластера II/TP53 не нужно проводить неoadъювантную химиотерапию, вместо этого без промедления им проводится цистэктомия или иммунотерапия [9, 12].

В 2017 г. по данным TCGA была проведена каталогизация молекулярных и клинико-патологических особенностей на основании 412 случаев МИРМП [13]. С использованием полногеномного секвенирования было идентифицировано пять мутационных сигнатур. Две из них были вариантами мутаций APOBEC и составляли 67% всех однонуклеотидных вариантов. Кроме того, уровни мутаций APOBEC были связаны с уровнями экспрессии APOBEC3A и APOBEC3B, как сообщалось ранее [56]. Большинство выявленных мутаций РМП были клонированными, что указывает на то, что мутационная разновидность APOBEC встречается на ранней стадии канцерогенеза. Выявление механизма, с помощью которого эта мутация влияет на прогрессирование опухоли, может помочь предотвратить распространение таких опухолей [13]. Кластерный анализ выявил четыре кластера мутационных сигнатур, которые были связаны с длительностью общей выживаемости. Пациенты с высоким уровнем мутаций в APOBEC и высоким мутационным бременем имели большую 5-летнюю выживаемость (75%) по сравнению с таковой у пациентов с кластером с самым низким мутационным бременем (5-летняя выживаемость – 22%). Такая высокая выживаемость у этой группы пациентов может быть результатом более эффективных противоопухолевых иммунных реакций хозяина на опухоль с высоким мутационным бременем. Кластеризация уровней экспрессии матричной РНК позволила идентифицировать 5 молекулярных подтипов МИРМП (люминально-папиллярный, люминально-инфильтративный, люминальный, базально-плоскоклеточный и нейрональный), которые могут быть использованы для стратификации пациентов в соответствии с прогнозируемой биологической реакцией и ответом опухоли на лечение. Например, люминально-папиллярные, люминально-инфильтративный и люминальный подтипы экспрессируют люминальные маркеры, включая GATA3, FOXA1, уроплакины и KRT20.

Люминально-папиллярный подтип РМП (35%) характеризуется папиллярной морфологией и обеспечивает наилучшую общую выживаемость. Он отличается изменениями FGFR3, включая слияния FGFR3-TRCC3 и активацию сигнального пути SHH. Этот подтип часто имеет низкодифференцированный CIS, низкий уровень взаимосвязи опухоли внеклеточного матрикса и гладких мышц, низкую мутационную нагрузку, низкие уровни гиперметилирования и высокую частоту делеций CDKN2A. При этих опухолях отмечаются высокие уровни белков семейства miR-200, CDH1 и ERBB2, но низкие уровни miR-99a-5p и miR-100-5p [32]. Люминально-инфильтративный подтип РМП (19%) характеризуется низкой дифференцировкой опухоли и подписью мезенхимальной экспрессии. Эти опухоли высоко экспрессируют маркеры EMT и умеренно экспрессируют иммунные маркеры (PD-L1 и STLA4). Люминальный подтип РМП (6%) характеризуется высокими уровнями уроплакинов (UPK1A и UPK2), KRT20

и SNX31 и отображает фенотип иммунных клеток. Базально-плоскоклеточный подтип РМП (35%) соответствует ранее определенному базальному подтипу, который связан с плоскоклеточной дифференцировкой и экспрессией базального кератина. Этот подтип преимущественно обнаружен у женщин и выражает высокие уровни базальных маркеров (CD44, KRT5, KRT6A и KRT14), маркеров плоскоклеточной дифференцировки (TGM1, DSC3 и PI3) и иммунных маркеров (PD-L1 и CTLA4). Этот подтип часто отличается высокодифференцированным CIS, потерей передачи SHN сигнала и наличием мутаций TP53. Нейрональный подтип РМП (5%) в большинстве случаев не содержит нейроэндокринной дифференцировки, у пациентов с таким подтипом наблюдаются худшие клинические результаты. При этом подтипе отмечаются высокие уровни нейроэндокринных и нейронных генов, высокая сигнатура пролиферации и большое количество мутаций TP53 и RB1.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Последние два десятилетия характеризовались малым количеством успехов в лекарственном лечении МИРМП. Цитотоксическая химиотерапия на основе цисплатина по-прежнему является первой линией при прогрессирующем или метастатическом РМП. Этот термин объединяет группу молекулярно-гетерогенных заболеваний, при которых проводятся различные курсы лечения, характеризующиеся разнообразными терапевтическими ответами [57]. Хотя увеличение показателей выживаемости может наблюдаться у 5–10% пациентов в ответ на неоадъювантную химиотерапию [58, 59], реакцию пациента на это лечение предсказать невозможно. В эпоху прецизионной медицины необходимы молекулярно-подгрупповые терапевтические стратегии.

В дополнение к распределению молекулярных подтипов РМП [7, 12, 41] 412 случаев МИРМП (по данным TCGA) были использованы для изучения вероятного ответа на доступные методы лечения [13, 34]. Предполагается, что люминально-папиллярный подтип мало реагирует на неоадъювантную химиотерапию. При этом подтипе целесообразно использование ингибиторов FGFR или ранняя цистэктомия без предоперационной химиотерапии [9, 60]. Наличие люминально-инfiltrативного подтипа является предиктором плохого ответа на неоадъювантную химиотерапию. Согласно проведенному клиническому исследованию [55] и данным TCGA-кластера II [12] наличие люминально-инfiltrативного подтипа вызывает хороший ответ на блокаду иммунных контрольных точек атезолизумабом. Таким образом, при данном подтипе целесообразна терапия ингибиторами иммунных контрольных точек. В настоящее время нет обоснованных рекомендаций относительно методов лечения при новом люминальном подтипе. Исследования его чувствительности к неоадъювантной химиотерапии, таргетной терапии и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек продолжаются. При базально-плоскоклеточном подтипе отмечается относительно высокая чувствительность к неоадъювантной химиотерапии. И предоперационная химиотерапия, и ингибиторы иммунных контрольных точек могут быть подходящими терапевтическими вариантами для этого подтипа. При нейрональном подтипе целесообразна комбинация этопозида с цисплатином, что аналогично лечению нейроэндокринных опухолей других локализаций.

Иммунотерапия стала многообещающей стратегией лечения различных злокачественных новообразований, включая РМП [34, 55, 61–64]. Экспериментальные данные продемонстрировали, что механизмы ингибирования иммунных контрольных точек играют решающую роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа, опосредуемого Т-клетками. В клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-045 использование пембролизумаба (анти-PD-1) было связано со значимым увеличением общей выживаемости и более низкой частотой побочных эффектов, связанных с лечением, чем химиотерапия в качестве второй линии лечения при прогрессии после химиотерапии на основе платиновых режимов при метастатическом или местно-распространенном уротелиальном раке [62]. В этом исследовании эффективность пембролизумаба не зависела от экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунокомпетентных клетках. Кроме того, применение пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-052 [63] и атезолизумаба в исследовании IMvigor 210 [64] приводило к увеличению общей выживаемости в подгруппе пациентов с метастатическим уротелиальным раком, у которых имелись противопоказания к применению химиотерапии на основе цисплатина [34]. Клинические исследования ингибиторов иммунных контрольных точек продемонстрировали многообещающие результаты. Ожидается получение данных о взаимосвязи между выгодой от ингибиторов иммунных контрольных точек и недавно идентифицированных молекулярных подтипов МИРМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре обобщаются текущие знания о молекулярной патологии РМП, включая молекулярные биомаркеры, сигнальные пути и недавно идентифицированные молекулярные подтипы. Существенный прогресс в лечении РМП пока отсутствует. Благодаря недавним достижениям, касающимся молекулярных характеристик РМП, стало возможно выделить специфические и молекулярно-характеризованные подтипы этой гетерогенной группы заболеваний с разнообразным клиническим течением и терапевтическими ответами. Идентификация молекулярно-биологических подтипов может улучшить управление болезнью пациента путем применения персонализированных методов лечения. Выявленные ассоциации конкретных молекулярных подтипов с терапевтическими стратегиями еще не подтверждены, но могут стать основой для разработки направлений текущих и запланированных клинических исследований. Учет молекулярной характеристики РМП при разработке стратегии лечения пациентов с РМП предоставит клиницистам лучшие терапевтические возможности.

Литература

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur. Urol.* 2017;71:96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
2. Sanli O., Dobruch J., Knowles M.A. et al. Bladder cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3:17022. DOI: 10.1038/nrdp.2017.22.
3. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Update 2013. *Eur. Urol.* 2013;64:639–653. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003.
4. Eich M.L., Dyrskjot L., Netto G.J. Toward personalized management in bladder cancer: The promise of novel molecular taxonomy. *Virchows Arch.* 2017;471:271–280. DOI: 10.1007/s00428-017-2119-x.

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

Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

А.Б. Бабаев¹, академик РАН О.Б. Лоран^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

РЕЗЮМЕ

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) характеризуется непрерывно прогрессирующим течением и частым рецидивированием. Стандарт лечения НМИРМП — трансуретральная резекция (ТУР), однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключая органосохраняющие методы лечения. Проблема выявления данной патологии на начальной стадии и контроль радикальности проведенного лечения на сегодняшний день остаются крайне актуальными. В настоящее время в диагностике и лечении больных НМИРМП широко используются физические факторы воздействия и сочетания физико-химических методов, позволяющие избирательно воздействовать на опухолевую ткань. Одним из них является интраоперационное выполнение фотодинамической диагностики и фотодинамической терапии, получившее название «фотодинамическая тераностика».

Однако в настоящий момент отсутствует оценка эффективности отечественной флуоресцентной видеосистемы с мультиспектральным лазерным воздействием. В данном научном обзоре представлена информация об особенностях использования фотодинамической диагностики и терапии НМИРМП.

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, фотодинамическая терапия, фотодинамическая тераностика, флуоресцентная видеосистема, трансуретральная резекция.

Для цитирования: Бабаев А.Б., Лоран О.Б. Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. РМЖ. 2019;2:61–66.

ABSTRACT

Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer

A.B. Babaev¹, O.B. Loran^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by a continuously progressing current and frequent recurrence. The standard of NMIBC treatment is transurethral resection (TUR), however, the frequency of recurrences after TUR is extremely high, which, in turn, leads to the progression of the tumor process, excluding organ-preserving treatment methods. The problem of detecting this pathology at the initial stage and control of the radicality of the treatment remains extremely important today. At present, physical factors of influence and combinations of physicochemical methods are widely used in diagnostics and treatment of NMIBC patients, allowing selective influence on tumor tissue, one of them is intraoperative performance of photodynamic diagnostics and photodynamic therapy, called "photodynamic teranostics". However, at the moment there is no assessment of the effectiveness of the domestic fluorescent video system with multispectral laser exposure. This scientific review presents information on the peculiarities of using photodynamic diagnostics and therapy of NMIBC.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, photodynamic diagnostics, photodynamic therapy, photodynamic teranostics, fluorescent video system, transurethral resection.

For citation: Babaev A.B., Loran O.B. Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer. RMJ. 2019;2:61–66.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место среди злокачественных опухолей, выявляемых у лиц обоих полов. В Европе стандартизированные по возрасту показатели встречаемости составляют 19,1 случая на 100 000 для мужчин и 4,0 случая на 100 000 для женщин. Смертность во всем мире от РМП на 100 000 человек составила 3,2 случая у мужчин и 0,9 у женщин [1]. В России в структуре злокачественных опухолей мочевого тракта доля РМП составляет 70%, в период с 2006 по 2016 г. отмечался прирост заболеваемости РМП на 11,76% [2].

В развитых странах примерно 70% всех пациентов с РМП выявляются на начальной стадии заболевания, это обусловлено яркой манифестацией процесса (макрогематурия и симптомы цистита). Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия Та, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия Т1); у молодых молодого возраста (<40 лет) этот показатель еще выше [3]. Папиллярные опухоли, ограниченные слизистой и подслизистой оболочкой, объединены под общим названием «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» (НМИРМП).

Традиционным методом лечения НМИРМП является трансуретральная резекция (ТУР). В связи с диффузным характером неопластических изменений в слизистой мочевого пузыря (МП), множественностью опухолевых очагов, наличием невыявленных, скрытых очагов карциномы *in situ* и возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (50–90%, в среднем 70%) [4].

Таким образом, неверная оценка опухолевого поражения МП приводит к частым рецидивам после ТУР, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса, исключая органосохраняющие методы лечения. В связи с этим важное значение приобретают дополнительные методы лечения и профилактики рецидивов РМП [5, 6].

В диагностике и лечении онкологических заболеваний большое внимание уделяется использованию физических факторов воздействия и сочетания физико-химических методов. Одним из них является фотодинамическая тераностика. Термин «тераностика» (theranostics) возник из сочетания слов «терапия» и «диагностика» (от греч. *thera(peia)* — лечение и *(diag)nostikos* — способный распознавать). Это новый медицинский подход, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путем создания препаратов, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом.

Применение фотодинамической тераностики стало возможным благодаря совершенствованию флуоресцентных видеосистем, а также разработке малотоксичных фотосенсибилизаторов (ФС). Таким образом, можно визуализировать опухоли, которые не определяются во время цистоскопии в белом свете, в т. ч. рак *in situ*. Использование современных ФС в клинической практике основано на их уникальном свойстве избирательно накапливаться в опухолевой ткани.

Фотодинамическую тераностика применяют для лечения и профилактики рецидивов НМИРМП. По данным исследований многих авторов, метод позволяет уменьшить вероятность рецидивирования РМП на 20% [7, 8]. Фотодинамическая тераностика — трехкомпонентный метод воздействия. Два компонента — ФС и свет — являются экзогенными внешними факторами. Третьим обязательным компонентом фотодинамической реакции является эндогенный фактор — кислород, вызывающий гибель клеток опухоли вследствие взаимодействия светового излучения определенных длин волн и ФС [8, 9]. Фотодинамическая тераностика при опухолях МП имеет ряд преимуществ по сравнению со стандартными методами лечения [10].

В отечественной литературе исследования эффективности интраоперационной фотодинамической тераностики при НМИРМП представлены единичными наблюдениями [11], не оценена эффективность применения отечественной флуоресцентной видеосистемы с мультиспектральным лазерным воздействием (разработка ИОФ РАН) (рис. 1).

РАЗВИТИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Основу метода составляет фотодинамический эффект, открытый в 1900 г. О. Raab — аспирантом известного биолога Н. Тарреинер. Изучение этого эффекта и привело к созданию технологии фотодинамической терапии (ФДТ) [12].

За последние десятилетия флуоресцентные методы занимают все более прочные позиции в мировой практике



Рис. 1. Отечественная флуоресцентная видеосистема

при лечении больных злокачественными новообразованиями различных локализаций и некоторыми неопухолевыми заболеваниями. В онкологии ФДТ представляет собой принципиально новую стратегию лечения, основанную на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций [5, 13]. Мировой клинический опыт показывает, что ФДТ (рис. 2) существенно отличается от традиционных методов лечения малой инвазивностью, высокой избирательностью поражения опухоли, низкой токсичностью вводимых препаратов, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения [14].

Kelly в 1976 г. впервые применил ФДТ в онкоурологии, при введении ФС пациентам с карциномой *in situ* МП. Установлено, что препарат локализуется преимущественно в пораженной слизистой оболочке, а не в нормальных тканях МП. При размере опухоли до 1,5 см в 60–70% случаев автором отмечена ее полная деструкция. Флуоресцентные методы могут быть полезны как при диагностике, так и в режиме терапии РМП [15, 16].

РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РМП

Новейшие исследования демонстрируют эффективность фотодинамической диагностики (ФДД) и ФДТ при НМИРМП. В период с 2013 по 2014 г. пациенты с подозрением на НМИРМП прошли скрининг в 30 немецких центрах, где проводились клинические исследования метода ФДД РМП. Их результаты представлены в работе T. Vach et al. [17]. В ходе клинических испытаний у 403 пациентов выполнено 929 биопсий, полученных из зон предполагаемых раковых поражений во время цистоскопии в белом свете или флуоресцентной цистоскопии. Уротелиальный РМП выявлен в 59,5% случаев, из них 6,8% опухолей были выявлены при флуоресцентной цистоскопии. У 10% от общего числа пациентов выявлен 1 участок опухолевого поражения, обнаруженный только при ФДД. В ходе исследования побочных явлений не наблюдалось. Результаты этого ис-

следования показывают, что ФДД значительно повышает выявляемость НМИРМП по сравнению со стандартной цистоскопией в клинической практике в Германии.

М. Rink et al. провели критический обзор публикаций, посвященных использованию ФДД, в PubMed, Medline, Embase и Кокрейновской библиотеке. В 44 исследованиях для ФДД были использованы ФС группы 5-аминолевулиновой кислоты. В ходе одного из исследований выявлено, что ФДД повысила частоту выявления как папиллярных опухолей (на 7–29%), так и плоских карцином *in situ* (на 25–30%) и снизила частоту выявления остаточных опухолей после ТУР МП в среднем на 20% по сравнению со стандартной ТУР. Показатели выживаемости без рецидивов при фотодинамической тераностике были выше, однако данных об уменьшении прогрессирования заболевания нет [18].

В работе X. Song проводился сравнительный анализ цистоскопии в белом свете и флуоресцентной цистоскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты. Описано, что 51 больному, поступившему с гематурией, выполнена ТУР стенки МП в флуоресцентно-положительных и флуоресцентно-отрицательных регионах с аномальным видом тканей при белом свете, с последующей гистологической верификацией. У 47 пациентов были обнаружены 40 уротелиальных карцином и 7 доброкачественных поражений, подтвержденных патологическим обследованием (флуоресценция положительная); в 4 случаях доброкачественных поражений — флуоресценция отрицательная. Флуоресцентно-положительные области были обнаружены вблизи опухоли или в отдаленной области в 19 случаях переходной клеточной карциномы с двумя карциномами *in situ*, не выявленными при стандартной цистоскопии, что было подтверждено гистологией. Отмечено, что интенсивность флуоресценции пораженной ткани была в 5–10 раз выше, чем у доброкачественных поражений. Чувствительность флуоресцентной цистоскопии для диагностики карциномы МП составила 97,1% при ложноположительном показателе 23,6% [19].

В работе D. Takamoto et al. у 71-летнего мужчины, которому по поводу уротелиального рака лоханки правой почки выполнена нефроретерэктомия, развился имплантационный метастаз в МП после проведения смотровой цистоскопии. Выполнена флуоресцентная цистоскопия, выявлены дополнительные патологические очаги свечения, которые не были обнаружены при стандартной цистоскопии, затем выполнена ТУР с интраоперационной ФДТ с целью исключения имплантационного метастаза. По данным гистологии, определена неинвазивная папиллярная карцинома (Ta). Рецидива

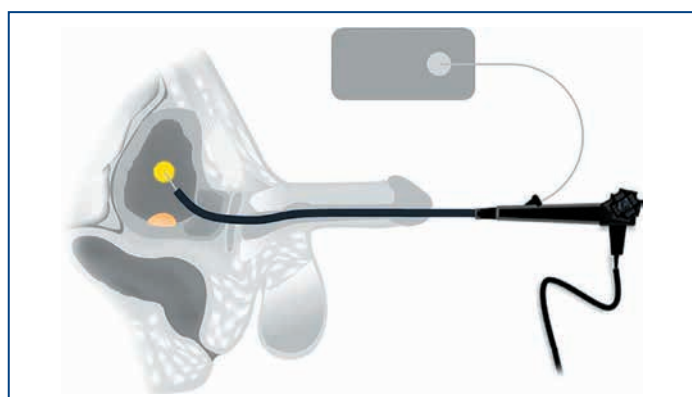


Рис. 2. Схема проведения фотодинамической тераностики [14]

опухоли в течение года после проведенного лечения отмечено не было, что расценено как положительный результат [20].

О. Brunckhorst et al. был проведен систематический поиск публикаций о применении методов визуализации опухолевых поражений в урологии с 1970 г. по сентябрь 2018 г. с использованием базы данных библиотек Medline, Embase и Cochrane. Из 5475 статей, выявленных в ходе скрининга, в 46 статьях сообщалось о том, что только ФДД продемонстрировала последовательное повышение общей диагностической точности (чувствительность — 94–96%). В настоящее время имеется недостаточное количество данных, которые подтверждают эффективность новых методов визуализации. Тем не менее при РМП ФДД демонстрирует наилучшую диагностическую точность, она может дополнительно помочь в принятии интраоперационных решений в режиме реального времени [21].

Т. Uchibayashi [12] проанализировал результаты терапии 34 пациентов с карциномой *in situ*, которым проводили ФДТ с ФС производных гематопорфирина. У 25 из 34 пациентов наблюдался полный ответ на лечение через 3 мес. Рецидивы в течение 2 лет выявлены у 77,8% пациентов, наблюдавшихся до этого момента. Поскольку большинство рецидивирующих опухолей были поверхностными и с низким злокачественным потенциалом, проведения ТУР опухолей МП оказалось достаточным. У 29,4% пациентов при наблюдении в течение 5 лет рецидивов опухоли не выявлено. Использование ФДТ позволяет снизить частоту рецидивов и достичь безрецидивной выживаемости в среднем у каждого второго больного [22].

По данным ряда авторов (Zlatev D.V., Schenkman E.) [23, 24], ФДТ является перспективным методом при РМП, позволяет снизить частоту рецидивов опухоли при сроке наблюдения 2 года.

Голландский ученый А. Van der Heijden, полагаясь на свой многолетний опыт в области флуоресцентных методов диагностики, заявляет, что биомаркеры не могут заменить ФДД РМП, хотя отдает должное микродиагностике повреждения ДНК [25].

В исследовании Т. Filbeck et al. представлены результаты эффективности ФДД. Пациенты разделены на 2 группы: основную группу составил 151 пациент, которым выполняли ТУР с интраоперационной ФДД; группу сравнения составили 150 больных, которым выполняли ТУР. Местных и системных осложнений ФДД не было отмечено ни у одного пациента. Рассчитана скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру. Срок 2 года выбран ввиду того, что подавляющее количество рецидивов заболевания возникает в течение первых 2 лет динамического наблюдения больных. Двухлетняя безрецидивная выживаемость при применении ФДД по сравнению с таковой при традиционной ТУР МП была на 23,7% больше [26].

В исследовании М.А. Dugan [27] показано, что у 33% больных после комбинированного лечения ТУР + ФДТ рецидивы РМП отсутствовали в течение 13 мес., тогда как у 83% пациентов после традиционной ТУР безрецидивный период продолжался в среднем 3 мес.

И. Kausch в группе пациентов, которым выполнялась ФДД + ТУР, безрецидивная выживаемость была выше на 27% через 12 мес. и на 15% через 24 мес., чем у пациентов, которым проводилась только цистоскопия с использованием белого света [28].

А. Stenzl et al. [29] провели крупное многоцентровое проспективное рандомизированное исследование с ФДД + ТУР

и пришли к выводу, что снижение частоты рецидивов через 9 мес. составило 9%, медиана времени до развития рецидива повысилась с 9,4 до 16,4 мес.

М. Burger et al. [30] проанализировали данные 1345 пациентов, которым выполнялась ФДД + ТУР МП: у 24,9% больных была обнаружена одна дополнительная опухоль Та/Т1, у 26,7% больных — карцинома *in situ*. Вывод: частота рецидивов через 1 год значительно ниже при применении ФДД (34,5% против 45,4% по сравнению с традиционной ТУР МП).

В работе Е.В. Филоненко и соавт. [11] представлены и проанализированы результаты терапии 45 пациентов с верифицированным НМИРМП после комбинированного лечения. За 1,5–2 ч перед операцией в МП в виде инстилляции вводили 3% раствор 1,5 г аминолевулиновой кислоты, разведенной в 50 мл стерильного 5% раствора гидрокарбоната натрия. Далее выполняли ТУР и ФДТ с локальным облучением площади резецированной опухоли и диффузным облучением МП. В ходе исследования побочных эффектов не выявлено. У 78% больных, пролеченных по данной методике, отсутствовали рецидивы РМП в течение 1 года наблюдения. Интраоперационная ФДТ с использованием аминолевулиновой кислоты позволяет улучшить результаты ТУР у больных с НМИРМП.

В период с июля 2009 г. по декабрь 2011 г. в клинике Yonsei (Сеул, Республика Корея) проводились клинические исследования ФДТ НМИРМП. В них участвовали 34 пациента, у которых отмечена непереносимость БЦЖ иммунотерапии. Результаты исследований представлены в работе J.Y. Lee. Радахлорин (0,5–2,4 мг/кг) вводили внутривенно за 1–2 ч до начала ФДТ, далее проводилась ТУР очагов свечения с последующим лазерным облучением с длиной волны 662 нм. Выходная мощность луча была отрегулирована до 1,8 Вт. ФДТ проводилась от 16 до 30 мин. Больным после операции каждые 3 мес. выполняли цистоскопию и цитологическое исследование мочи для оценки эффективности лечения и выявления рецидивов РМП. Среднее время наблюдения составило 26,74±6,34 мес. (медиана 28,12). Рецидива заболевания не отмечено у 90,9% пациентов в срок наблюдения 12 мес., у 64,4% — 24 мес., у 60,1% — 30 мес. Тяжелых побочных эффектов после фотодинамической тераностики не выявлено. Фотодинамическая тераностика радахлорином — это безопасный и эффективный метод лечения НМИРМП [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотодинамическая тераностика — неинвазивный, щадящий, локальный метод лечения злокачественных опухолей. Метод позволяет уменьшать число диагностических ошибок, выполнять прицельные биопсии, уточнять границы опухолевого поражения и учитывать мультицентричность роста РМП. При локальном облучении избирательно поражается раковая опухоль, не повреждаются окружающие ткани, таким образом, удается избежать побочных эффектов.

Представленный в данном обзоре клинические результаты исследований убедительно показывают большой потенциал фотодинамической тераностики при НМИРМП. Методика может повышать абластичность проводимой ТУР, что послужит положительным прогностическим признаком. Данный метод займет прочное место в арсенале врача-онкоуролога.

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (Электронный ресурс). URL: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>. Дата обращения: 21.02.2019.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). M.MNIOI. P. A. Herzen — branch FGBU “NERC” Ministry of health of Russia; 2017 (in Russ.).]
3. Messing E.M., Catalona W. Urothelial tumors of Urinary Tract. Philadelphia, WB Saunders Company; 1998.
4. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая тераностика: новый подход к диагностике и лечению поверхностного рака мочевого пузыря. Урологические ведомости. 2017;7(15):9–10. [Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Slesarevsky M.N., Sokolov A.V. Photodynamic theranostics: a new approach to the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Urological statements. 2017;7(15):9–10 (in Russ.).]
5. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Лукьянов И.В., Серегин А.В. Рак мочевого пузыря. М.: Медфорум; 2017. [Loran O.B., Veliev E. I., Luk'yanov I.V., Seregin A.V. Bladder Cancer. M.: Medforum; 2017 (in Russ.).]
6. Schubert T., Rausch S., Fahmy O. et al. Optical improvements in the diagnosis of bladder cancer: implications for clinical practice. Ther Adv Urol. 2017;4(9):251–260.
7. Русаков И. Г., Быстров А. А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. Практическая онкология. 2003;4: 214–224. [Rusakov I.G., Bystrov A.A. Surgical treatment, chemo and immunotherapy of patients with superficial bladder cancer. Practical Oncology. 2003;4:214–224 (in Russ.).]
8. Dougherty T. J., Gomer C., Henderson B. et al. Photodynamic therapy. Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(12):889–905.
9. Henderson B. W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work. Journal of Photochemistry and Photobiology. 1992;55:145–157.
10. Babić A., Herceg V., Bastien E. et al. 5-Aminolevulinic Acid-Squalene Nanoassemblies for Tumor Photodetection and Therapy: In Vitro Studies. Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology. 2017;171:34–42.
11. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Аполлихин О.И., Иванова-Радкевич В.И. 5-аминолевулиновая кислота в интраоперационной фотодинамической терапии рака мочевого пузыря (результаты многоцентрового исследования). Фотодинамическая тераностика. 2016;16:106–109 [Filonenko E.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Ivanova-Radkevich V.I. 5-aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter study). Photodiagnosis. 2016;16:106–109 (in Russ.).]
12. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K. et al. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. British Journal of Cancer. 1995;71:625–628.
13. Jocham D., Beer M., Baumgartner R. et al. Long-term experience with integral photodynamic therapy of T1S bladder carcinoma. Ciba Foundation symposium. 1989;146:198–205.
14. Axer-Siegel R., Ehrlich R., Rosenblatt I. et al. Photodynamic therapy for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):453–459.
15. Kelly J. F., Snell M. E., Berenbaum M. C. Photodynamic destruction of human bladder carcinoma. British Journal of Cancer. 1975;31:237.
16. Бабаев А.Б., Лоран О.Б., Серегин А.В. и др. Опыт применения фотодинамической терапии с использованием отечественной флуоресцентной видеосистемы в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;12:48–51 [Babaev A.B., Loran O.B., Seregin A.V. et al. Experience of photodynamic therapy application by the domestic fluorescent video system in the treatment of non-invasive bladder cancer. RMJ. Medical Review. 2018;12:48–51.
17. Bach T., Bastian P.J., Blana A. et al. Optimised photodynamic diagnosis for transurethral resection of the bladder (TURB) in German clinical practice: results of the noninterventive study OPTIC II. World Journal of Urology. 2017;35(5):737–744.
18. Rink M., Babjuk M., Catto J.W. et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. Europe Urology. 2013;64(4):624–638.
19. Song X., Ye Z., Zhou S. et al. The application of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for cystoscopic diagnosis and treatment of bladder carcinoma. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2007;4(1):39–43.
20. Takamoto D., Kawahara T., Ohtake S. et al. Fluorescent Light-Guided Cystoscopy with 5-ALA Aids in Accurate Surgical Margin Detection for TURBO: A Case Report. Case Rep Oncol. 2018;11(1):164–167.
21. Brunckhorst O., Ong Q.J., Elson D. Novel real-time optical imaging modalities for the detection of neoplastic lesions in urology: a systematic review. Surgical Endoscopy. 2018;12:6578–6581.
22. Berger A.P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology. 2003;61(2):338–341.
23. Zlatev D.V., Altobelli E., Liao J.C. Advances in imaging technologies in the evaluation of high-grade bladder cancer. Urologic Clinics of North America. 2015;42(2):147–157.

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



XIX 19-21
СЕНТЯБРЯ
2019

**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

РОСТОВ-НА-ДОНУ



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ Междисциплинарная урология
- ◆ Новые технологии в урологии
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии
- ◆ Визуализация в урологии
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в урологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

КОНТАКТЫ

По всем вопросам, касающимся подачи и содержания тезисов, Вы можете обращаться к Главному ученому секретарю РОУ, главному урологу Москвы, профессору,

Дмитрию Юрьевичу Пушкарю
Телефон: +7 (499) 760-75-89
E-mail: congressrou-2019@mail.ru

По вопросам участия
Вы можете обращаться:

Шишкова Яна
Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210
E-mail: congress_rou@ctogroup.ru

Организаторы



Российское общество урологов



Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова



Ростовский Государственный Медицинский Университет

При поддержке



Министерство здравоохранения РФ



Министерство здравоохранения Ростовской области



European Association of Urology

www.congress-rou.ru

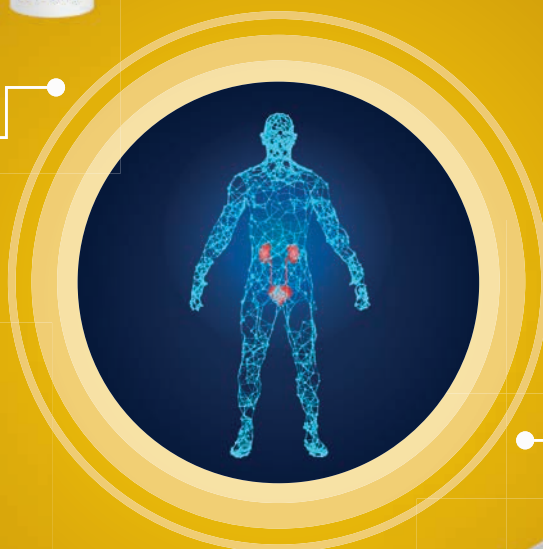
ЛЕЧЕНИЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



БЛЕМАРЕН®

Лечение и профилактика нефролитиаза

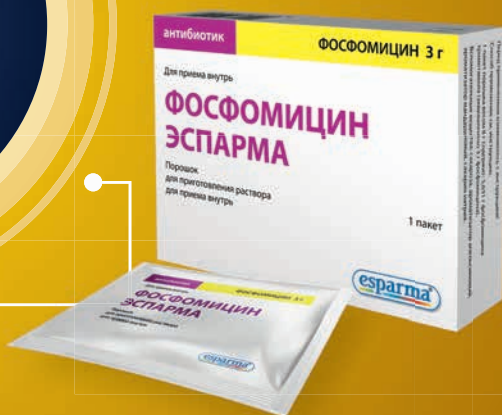
- Индивидуальный подбор дозы
- Тест-полоски для определения pH мочи в комплекте



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой системы

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

